FORTSCHRITTE

DER

CYTOTOXINFORSCHUNG.

VON

PROF. DR. ROBERT RÖSSLE,
PROSEKTOR AM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITAT MÜNCHEN.

SONDERDRUCK AUS LUBARSCH-OSTERTAG, ERGEBNISSE DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE XIII, 2.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1910.



Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Deskriptive Biochemie

mit besonderer Berücksichtigung der

chemischen Arbeitsmethoden.

Von

Dozent Dr. **Sigmund Fränkel**, Wien.

Mit einer Spektral-Tafel.

Mk. 17.—, geb. Mk. 18.60.



Das W[...] men vorkommenden [...] these und der quantita[...] tungsprodukte. Die [...] logie eine so grosse Ro[...] h bleiben oder mit m[...] Verk wird jedem, der [...] n machen will, ein we[...] *Ärzte.*

Ein in[...] cht. Wir müssen dahe[...] xbar sein.
[...] schrift.

. . . . [...] rch seine „Arzneimitte[...] emes und nützliches Hi[...] llkommen heissen und [...] *Zeitung.*

Imm[...] ion

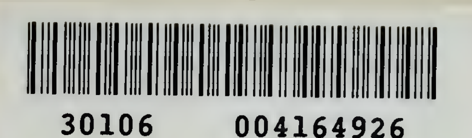
e[...]

[...] Dr. Martin Jacoby, Berlin.

Mit zwei Kurven und fünf Abbildungen im Text.

Preis Mk. 4.60.

Dem auf dem Gebiete der Lehre von den Enzymen (Autolyse) und Toxinen vielerfahrenen Forscher ist es geglückt, auf 137 Seiten, denen sich eine Zusammenfassung des wesentlichen Inhalts der 25 Kapitel und ein Sachregister anschliesst, in knappster Form, aber erschöpfend und fesselnd, die Entwickelung und den Stand unserer Kenntnisse und Anschauungen über Immunität und Disposition zu schildern und durch scharfe Kritik dem Leser ein wertvolles, nach allen Richtungen hin gut durchdachtes und durchgearbeitetes Buch zu bieten. *Therapie der Gegenwart.*



FORTSCHRITTE

DER

CYTOTOXINFORSCHUNG.

VON

PROF. Dr. ROBERT RÖSSLE,
PROSEKTOR AM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

SONDERDRUCK AUS LUBARSCH-OSTERTAG, ERGEBNISSE DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE XIII, 2.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1910.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G. in Würzburg.

Vorwort.

Auch diejenigen, welche die Immunitätsforschung in den letzten 10 Jahren haben aufwachsen sehen, müssen heute ihre ganze Arbeitskraft einsetzen, um ihr nach allen Seiten hin zu folgen und sich einen Überblick über ihre mannigfache Entwickelung zu bewahren. Dem Neuling jedoch dürfte es schon jetzt nicht mehr möglich sein, sich eine umfassende Bildung sogar auf dem Einzelgebiete der Cytotoxinforschung aus eigenem Literaturstudium zu verschaffen. Er ist darauf angewiesen, sich die wichtigsten theoretischen Vorkenntnisse für seine Arbeit aus dem Studium lehrbuchartiger Darstellungen zu verschaffen. Aber auch diese vermögen ihn naturgemäss mit seinem Wissen nicht an jene Punkte zu stellen, von denen aus die Einzelfragen in Angriff genommen und gefördert werden können. Diesen Zweck können nur zusammenfassende Berichte über den jeweiligen Stand der betreffenden Forschungszweige erfüllen.

So hat auch der vorliegende Bericht über den Stand der Cytotoxinforschung, so wie er sich aus der Literatur der Jahre 1907 und 1908 ergibt, die doppelte Absicht, einerseits dem Fachmanne eine gedrängte Übersicht über die neuesten Forschungsergebnisse und über die Tendenzen der Fortentwickelung seines Arbeitsgebietes zu geben, andererseits auch weniger Eingeweihte über das lehrbuchmässige Wissen hinaus in das lebendige Getriebe der Forschung und der auftauchenden neuen Probleme einzuführen.

Der Redaktion und dem Verlage der „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie“ bin ich für ihre Bereitwilligkeit, von diesem Berichte auch eine Sonderausgabe herauszugeben, sehr dankbar.

München, im Dezember 1909.

Robert Rössle.

Fortschritte der Cytotoxinforschung.

Von

Robert Rössle, München.

Inhalt.

Neuere Zeitschriften auf dem Gebiete der Immunitätsforschung.

Folia serologica. Serologischer Teil der Folia haematologica. Herausgegeben von Pappenheim, Leipzig. Klinkhardt 1908.

Weichardts Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung. Stuttgart, Enke 1906.

Zeitschrift für biologische Technik und Methodik. Herausgegeben von M. Gildemeister, Strassburg. Trübner 1908.

Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie. 2 Teile: 1. Originale, 2. Referate. Herausgegeben von G. Friedberger, R. Kraus, H. Sachs, P. Uhlenhuth. Jena, G. Fischer 1908/09.

Zusammenfassende Darstellungen und Monographien aus den Berichtsjahren 1907 und 1908.

a) Arrhenius: Immunochemie. Anwendungen der physikalischen Chemie auf die Lehre von den physiologischen Antikörpern. Leipzig, Akad. Verlagsgesellsch. 1907.
b) v. Calcar: Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen für Klinik und Laboratorium. Leipzig. Barth 1908.
c) Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 5. Auflage. 1908. Leipzig. Barth.
d) R. Kraus und C. Levaditi: Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Zwei Bände. 1908 und 1909. Jena, G. Fischer.
e) P. Th. Müller: Technik der serodiagnostischen Methoden. 1908. Jena, G. Fischer.
f) P. Schatiloff: Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie. 1908. Jena, G. Fischer.
g) G. Sobernheim: Die Lehre von der Immunität und von den natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus. In Krehl-Marchand: Handbuch der allgemeinen Pathologie. 1908. Leipzig, S. Hirzel.

Literatur.

1. Angelis, G. de: Sul potere antigene dei colori di anilina. Rivista d'Igiene e sanità pubblica, Maj 08 S. 294. Ref. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Ref. 42. Bd. 1908. S. 380.
2. Armand-Delille, Contribution à l'étude des sérums névrotoxiques et des lésions, qu'ils provoquent. Annales Inst. Pasteur 1906 S. 838.
3. Armand-Delille et Lechardt, Sur la spécificité des sérums cytotoxiques. Compt. rend de la Soc. de Biologie Bd. 62. 1907. S. 31.
4. Arrhenius, S., Versuche über Hämolyse. Meddelanden fran K. Vetenskaps. Academiens Nobelinstitut. Bd. 1. 1908. 10.
5. Derselbe, Hämolytische Versuche. Biochemische Zeitschr. Bd. 11. 1908.
6. Bail und Hoke, Theorie der Serumaktivität. Prager med. Wochenschr. 1907. 15.

7. Ballerini, Alcune ricerche sul potere emolitico degli estratti placentari. Annali di Ostetricia e Ginecologia 29. Vol. II. 9. Ref. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Ref. Bd. 41. 08. S. 592.
8. Ballner und Reibmayr, Über die Verwertbarkeit der Komplementablenkungsmethode für die Differenzierung von Mikroorganismen usw. Archiv für Hygiene. Bd. 64. 07.
9. Bamberg und Brugsch, Übergang von Agglutininen von Mutter auf Kind. Medizin. Klinik 1907. Nr. 31.
10. Bang, I., Kobragift und Hämolyse. Biochemische Zeitschr. Bd. 11. 1908.
11. Bauer, I., Über die Spezifität der biologischen Eiweissdifferenzierung. Arbeiten. Inst. für exper. Therapie. Frankfurt a. M. Heft 3, 07.
12. Derselbe, Über biologische Milchdifferenzierung. Münchener med. Wochenschr. 1908, 16.
13. v. Baumgarten, P., Die osmologische Auffassung der Hämo- und Bakteriolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 11. 1908.
14. Derselbe, Über Hämolysine, Bakteriolysine und Opsonine. Münchener med. Wochenschr. 1908. Nr. 28.
15. Bayer, G., Zur Technik der Cytotoxin-Untersuchung. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Org. Bd. 45. 1907.
16. Derselbe, Untersuchungen über die Gallenhämolyse. I. Mitteilung: Über die Hemmungswirkung normaler Sera. Biochem. Zeitschr. Bd. 5. 1907.
17. Derselbe, II. Über den Angriffspunkt der Galle bei der Hämolyse. Ebendort Bd. 9. 1908.
18. Derselbe, III. Über die Ursache der Beschleunigung der Gallenhämolyse in konzentrierten Salzlösungen. Ebendort Bd. 13. 1908.
19. Beaujard, E. et Henri, V., Agglutination des hématies par une solution d'albumine d'oeuf, chez les animaux préparés par injection intrapéritonéale de cette albumine. Compt. Rend de la Soc. de Biologie. Bd. 61. 1906, 36.
20. Bellei, Intorno ad alcune proprietà dello specifico anticorpo dei sieri emolitici. Bull. d. scienze mediche. Bd. 73. 07. 1.
21. Belonowski, G., Beziehungen der Toxine zu den Zellelementen des Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 5. 1907.
22. Derselbe, Essai de préparation d'un sérum antiintestinal. Compt. Rend. Soc. de Biologie Bd. 62. 07.
23. Benedetti, Conclusioni sperimentali sull' umore aqueo ad agglutinazione. Policlinico 1907. Sez. pratica.
24. Benjamin und Sluka, Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des hämatopoetischen Systems durch Röntgenstrahlen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. 10.
25. Bergel, S., Über hämolytische Wirkungen des Fibrins. Deutsche med. Wochenschr. 1908. 9.
26. v. Bergmann und Savini, Das hämolytische Hemmungsphänomen bei Phosphorvergiftung und anderen pathologischen Prozessen. Zeitschr. für exper. Pathologie und Therapie. Bd. 4. 07.
27. Bertarelli, E., Untersuchungen über die Zubereitung von Koagulinen auf gastrischem Wege. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Org. Bd. 48. 09.
28. Derselbe, Können die Stoffe des Tuberkels von den Antikörpern des Tuberkelbazillus unabhängige Antikörper erzeugen? Zentr.-Bl. für Bakteriologie. Org. Bd. 45. 07.
29. Berti, A., La patogenesi dell' anemia da anchilostoma. Gaz. Osped. e Clin. 1906. 39.
30. Bettac, E., Über den Einfluss von subkutanen und intravenösen Peptoninjektionen auf den Komplementgehalt des Blutes. St. Petersburger med. Wochenschr. 1908. 39.
31. Bezzola, Über Beziehungen zwischen Lezithin und Serumkomplement bei der Hämolyse durch Kobragift. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Org. Bd. 46. 1908.

32. Biagi, Sul mutamento dei poteri di resistenza degli animali smilzati. Lo Sperimentale 1907 Fasc. III.
33. Bierry, Pettit et Schaeffer, Néphro- et hépatotoxines. Compt. rend. de la Soc. de Biologie Bd. 63. 07.
34. Biltz, W., Über Chemie und Kolloidchemie der Toxin-Antitoxinreaktionen. Med. naturwiss. Archiv. Bd. 1. 1907.
35. Bloch, E., Über hämolytische Lipoidsubstanzen des menschlichen Darminhaltes. Biochem. Zeitschr. Bd. 9. 08.
36. Bolton, C., The experimental production of gastric ulceration by injection of gastrotoxin. Lancet 1908. Mai 9.
37. Bonome, A., Il metodo delle precipitine nella diagnosi della tubercolosi e nella differenziazione della tubercolosi umana e bovina. Riforma medica 1907, 6.
38. Bosc, Essai de sérothérapie anticancereuse. Compt. rend de la Soc. de Biologie, Bd. 61, 1906. Nr. 37.
39. Brand, E., Über das Verhalten der Komplemente bei der Dialyse. Berliner klin. Wochenschr. 1907, 34.
40. Breton, M. und L. Petit, Vaccination contre la diphthérie par la voie gastrique et par la voie rectale. Compt. rend. de la Soc. de Biologie.
41. Brezina, Über die Spezifität des Kotes und die Unterscheidung verschiedener Kotarten auf biologischem Wege. Wiener klin. Wochenschr. 1907. 19.
42. Derselbe, Über Konkurrenz der Antikörper. Münchener med. Wochenschr. 1907. 28.
43. Brezina und E. Ranzi, Zur biologischen Untersuchung des Kotes. Wiener klin. Wochenschr. 1908. 44.
44. Bruck, C., Die biologische Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spezifische Blutreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1907. 26.
45. Derselbe, Zur forensischen Verwertbarkeit und Kenntnis des Wesens der Komplementbindung. Berliner klin. Wochenschr. 1907, 47.
46. Buchheim, Deutsche med. Wochenschrift 1907. Nr. 7. Vereinsberichte.
47. Buchner, Ed. und Fr. Klatte, Über das Ko-Enzym des Hefepressaftes. Biochem. Zeitschr. 8. 1908.
48. Bürgi, Über Agglutination und kolloidale Fällung. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1907. S. 721.
49. Derselbe, Über Bakterienagglutination durch normale Sera. Archiv für Hygiene Bd. 62. 1907.
50. Busse, W., Über die Beeinflussung des hämolytischen Komplements durch Injektion Leukozytose erregender Mittel, Zentr. Bl. für Bakteriologie, Originale. Bd. 47. 1908.
51. van Calcar, Dialyse, Eiweisschemie und Immunität. Leipzig. Ambros. Barth, 1908.
52. Cantacuzène, T., Apparition de précipitines dans le sang consécutivement à l'inoculation de sérum normal par la voie stomacale. Compt. rend. de la Soc. de Biologie. Bd. 63. 1907. Pag. 345.
53. Derselbe, Sur l'origine des précipitines. Ebendort 1907. Bd. 63. S. 393.
54. Derselbe, Recherches sur l'origine des précipitines. Annales Inst. Pasteur. Bd. 22. 1908.
55. Carnwath, Th., Zur Technik der biologischen Untersuchung kleinster Blutspuren. Arbeiten Kaiserl. Ges. Amt. Bd. 27. 1908.
56. Casper, L. und S. Engel, Über einen Versuch, die chronische Nierenentzündung serotherapeutisch zu beeinflussen. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41.
57. Castiglioni, Alterazioni istologiche degli organi ematopoetici nelle emolisi gravi. Il Morgagni. 1906. 7 und 8.
58. Ceaparu, V. D., Experimentelle Untersuchungen über den Durchgang der spezifischen Hämolysine durch die Darmwandungen. Rivista stiintelor med. 1908 Mai und Juni. Ref. Zentr. Bl. für innere Med. 1909, Nr. 2.

59. Centanni, Über die Autocytopräzipitine. 2. Mitteilung: Untersuchungen über ein Hepatotoxin bei Distomatose. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Orig. Bd. 43. 1907.
60. Derselbe, Effetto aggressinico dei metanticorpi citotossici. Giorn. acad. med. Milano. 1908. 18. III.
61. Cernovodeanu, Etude sur l'hémolyse produite par des mélanges de sérums normaux. Compt. rend. de la Soc. de Biologie. 61. 06. S. 39.
62. Cesaris-Dehmel und Sotti, Sieri citolitici ed infezioni emorrhagiche. Archivio per le Scienze mediche 1907. 2.
63. Chevrel et Roger, Isolement des hématoblastes. Production d'un sérum antihématoblastique. Compt. rend. de la Soc. de Biologie 1907. S. 501.
64. delle Chiaje, S., Über ein Cytotoxin, welches die Fettentartung des Eierstockes hervorruft. Zentr. Bl. f. Gyn. 1908. Nr. 21.
65. Chorochilow, Zur Frage der Pathogenese der paroxysmalen Hämoglobinurie Zeitschr. für klin. Med. Bd. 64. 1907.
66. Chvostek, Zur Frage der Immunisierung per os. Wiener klin. Wochenschr. 1908, 14.
67. Citron, Diskussion zum Vortrag von L. Michaelis: Präzipitinreaktion bei Syphilis. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 46.
68. Ciuffo, G., Sull' importanza dell' ossigeno nei fenomeni emolitici. Ref. Zentr. Bl. für Bakteriologie Bd. 41. 1908. S. 527.
69. Coca, Arthur, Beitrag zur Antikörperentstehung. Biochem. Zeitschr. Bd. 14. 1908.
70. Derselbe, The cause of sudden death following the intravenous injection of the blood corpuscles of foreign species. Univers. of Pensylvania med. bull. 1908 Oct. Ref. Zentr. Bl. f. Chirurgie 1909. Nr. 2.
71. Collins, Katharine, The production of agglutinins in the animal body by the inoculation of substances other than products of bacteriacal origine. Journ. of exper. medicine. Bd. 10. 1908.
72. Crile, G. W., The cancer problem. New York med. record 1908. Juni.
73. Czernecki, Hämoglubinurie und Hämolyse. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 42.
74. Dautwitz und Landsteiner, Über Beziehungen der Lipoide zur Serumhämolyse. Hofmeisters Beiträge. Bd. 9. 1907.
75. Dehne, R., Die spezifische Löslichkeit und ihre Anwendung bei der forensischen Blutuntersuchung. Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 8.
76. Demees, O., Hémolyse et antihémoglobine. La Cellule 24. Fasc. 421.
77. Dietrich, A., Rote Blutkörperchen bei Dunkelfeldbeleuchtung. Verhandl. der deutschen pathol. Ges. Kiel 1908 und Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 31.
78. Dobrowolski, St., Über Cytotoxine der Ovarien. Gynäkolog. Rundschau. Band 1. H. 3.
79. Donath und Landsteiner, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 58. 1906.
80. Dieselben, Weitere Beobachtungon über paroxysmale Hämoglobinurie. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Orig. Bd. 45. 1907.
81. Dieselben, Hämoglobinurie und Hämolyse. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 45.
82. Donati und Satta, Sull' influenza di alcune sostanze proteiche sul emolisi da glicocolato e oleato sodice. Ref. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Bd. 42. 1908. S. 400.
83. Dungern, von, Zeitschr. für Krebsforschung. Bd. 5. 1907.
84. Derselbe, Hämolyse durch Schlangengift. Münchener med. Wochenschr. 1907.
85. von Dungern und Coca, Spezifische Hämolyse der durch Osmium fixierten Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 46.
86. Dieselben, Über Hämolyse durch Schlangengift. Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 47.

87. v. Dungern und Coca, Über spezifische Hämolyse durch isotonische Salzlösungen Münchener med. Wochenschr. 1908. Nr. 1.
88. Dieselben, Über Hämolyse durch Kombinationen von ölsaurem Natrium, Ölsäure, Kieselsäure und Serum. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
89. Dieselben, Über Hämolyse durch Schlangengift. Biochem. Zeitschr. Bd. 12. 1908.
90. Dieselben, Beitrag zum Wesen der Antikomplementwirkung. Biochem. Zeitschrift. Bd. 13. 08.
91. Eason, Edinburg Med. Journal. 1906.
92. Ehrlich, P., Über Antigene und Antikörper. Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi. Jena 1908.
93. Eisenberg, Philipp, Studien zur Ektoplasma-Theorie. 1. Teil: Über die Kapselbildung des Milzbrandbazillus. Zentr. Bl. für Bakteriologie. Original. Bd. 47. 08.
94. v. Eisler, Ist die Hämagglutination und Hämolyse, durch Ricin und Hämolysin hervorgerufen, eine Säurewirkung? Zentr. Bl. für Bakteriologie. Bd. 46. 1908.
95. Derselbe, Erwiderung auf den Aufsatz von Liebermanns: Hämagglutination und Hämolyse. Zentr. Bl. f. Bakteriologie. Original. Bd. 48. 1909.
96. v. Eisler und v. Portheim, Über ein Hämagglutinin im Samen von Datura. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 1. H. 1. 1909.
97. Eysbroek, Über die Spezifizität der Ambozeptoren. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 32.
98. Famulener, L. W, und Thorw. Madsen, Die Abschwächung der Antigene durch Erwärmung. Biochem. Zeitschr. Festband für Hamburger 1908.
99. Faust, Über experimentelle Anämien. Physikal. med. Ges. zu Würzburg. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 1. S. 50.
100. v. Fenyvessy, Über die hämatolytische Wirkung der Gallensäuren und ihre Salze. Biochem. Zeitschr. Bd. 5. 1907.
101. Ferrata, A., Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolysine in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 13.
102. Fey und Lefmann, Über das Vorkommen hämolytisch wirkender Substanzen im Mageninhalt und ihre Bedeutung für die Diagnose des Magenkarzinoms. Med. Klinik. 1908. Nr. 46.
103. Fiehe, Über den Nachweis von Pferdefleisch in Fleisch- und Wurstwaren mittelst der Präzipitatreaktion. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genussmittel. Bd. 1. 1907.
104. Fiessinger, Heterohepatoxines. Compt. rend. de la Soc. de Biologie. Bd. 53. 1907. Pag. 573.
105. Derselbe, Action des hémolysines sur le parenchyme hépatique. Compt. rend. Soc. de Biologie. Bd. 52. 1907. S. 671.
106. Derselbe, Des anticorps hépatiques. Journ. de physiologie et de pathologie générale. 1908. 4.
107. Fischel, W., Über die hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
108. Fischer, Über ein Agglomerationsphänomen im Blut mit Rekurrensspirochäten infizierter Mäuse. Zentr. Bl. f. Bakteriologie. Originale Bd. 46. 1908.
109. Fischer, J. W., A study of agglutination. Journ. of Medic. Research. Vol. 16. 1907.
110. Fleig und Lisbonne, Recherches sur un sérodiagnostic du kyste hydatique par la méthode des précipitines. Compt. rend. de la Société de Biologie Bd. 62. 1907. Nr. 23.
111. Fleischmann und Davidsohn, Über Cytotoxine. Folia serologica Bd. 1. 1908. pag. 173.
112. Ford William, Antibodies to glycosides with special reference to Rhus toxicodendron. Journ. of infectious diseases Bd. 4. 1907.

113. Fornario. Sul ra vaccination contre la peste par le tube digestive. Annales Inst. Pasteur Bd. 22. 1908.
114. Fornet, Über moderne Serodiagnostik, mit besonderer Berücksichtigung der Präzipitine und Opsonine. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 4.
115. Derselbe, Die Wassermann-, A. Neisser-, Brucksche Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 830.
116. Fornet und Müller, Zur Herstellung und Verwendung präzipitierender Sera, insbesondere für den Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschr. für biolog. Technik und Methodik Bd. 1. 1908.
117. Fornet und Schereschewski, Serodiagnose bei Lues, Tabes und Paralyse durch spezifische Niederschläge. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 30.
118. Fornet, Schereschewski, Eisenzimmer und Rosenfeld, Spezifische Niederschläge bei Lues, Tabes und Paralyse. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 41.
119. Fornet und Schereschewski, Gibt es eine spezifische Präzipitatreaktion bei Lues und Paralyse. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 6.
120. Dieselben, Über die Spezifizität der Präzipitatreaktion bei Lues und Paralyse. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
121. Forssmann, Sind das Antigen und die ambozeptorfixierende Substanz der Blutkörperchen identisch oder verschieden? Biochem. Zeitschr. Bd. 9. 1908.
122. Derselbe, Das Bindungsvermögen der Stromata. Biochem. Zeitschr. Bd. 15. 1908.
123. Frank, R. T., Der Effekt der Einverleibung plazentarer Bestandteile in Tiere derselben und anderer Spezies. The journal of exper. medicine Bd. 9. 1907 und Zentralbl. für Gynäkologie 1907. Nr. 15.
124. Fränkel, L., Ovarialantikörper und Osteomalazie. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 25.
125. Frey, G., Hämolysiert die Frauenmilch? Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 36.
126. Friedberger, Über das Verhalten der Komplemente in hypertonischen Lösungen. Zentralbl. für Bakteriologie. Orig. Bd. 46. 1908.
127. Derselbe, Über Haltbarmachung der Komplemente. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 41.
128. Friedberger und Bezzola, Über Cytolyse verstärkende Wirkung präzipitierender Sera. Zentralbl. für Bakteriologie Orig. Bd. 46. 1908.
129. Friedberger und Seelig, Zur Hämolyse bei den Kaltblütern. Zentralbl. für Bakteriol. Orig. Bd. 46. 1908.
130. Friedberger und Doepner, Beeinflusst die Darreichung von Alkohol die Resistenz der Erythrozyten des Kaninchens gegen hämolytische Sera? Zentralbl. für Bakteriologie Orig. Bd. 46. 1908.
131. Friedberger und Moreschi, Über Hämolyse beschleunigende Immunsubstanzen Zentralbl. für Bakteriologie. Orig. Bd. 45. 1907.
132. Friedemann Ulr. und H. Friedenthal, Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunstoffen. Zentralbl. für Physiologie Bd. 20. Nr. 18.
133. Friedemann, Ulrich, Über passive Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschrift 1907. Nr. 49.
134. Derselbe, Über ein komplexes Hämolysin der Bauchspeicheldrüse. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 15.
135. Friedeman C. und Isaak S., Weitere Untersuchungen über parenteralen Eiweissstoffwechsel. Immunität und Überempfindlichkeit. Zeitschr. für exper. Pathologie und Therapie Bd. 4. 1907.
136. Friedemann Max und Fritz Sachs, Untersuchungen über die Seifenhämolyse unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen den Seifen und den komplexen Hämolysinen des Blutserums. Biochem. Zeitschr. Bd. 12. 1908.
137. Frouin A., Sur la formation de sérums exclusivement agglutinants et hémolytiques. Compt. rend. de la Soc. de Biologie 1907.

138. Fuerstenberg, Über spezifische Präzipitinbildung nach Menschenkotinjektionen. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 8.
139. Fukuhara, Über die toxischen und hämolytischen Wirkungen der Organautolysate. Zeitschr. für exper. Pathologie und Therapie Bd. 4. 1907.
140. Derselbe, Experimentelle Beiträge zur Antikörperbildung bei immunen Tieren. Archiv für Hygiene Bd. 65. 1908.
141. Gaehtgens, Walter, Zur Agglutinationstechnik. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 25. 1907.
142. Ganghofer und Langer, Über die Verwertbarkeit des Phänomens der Komplementablenkung zum Nachweise von artfremdem Eiweiss im Blute. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1914.
143. Gasis, Demetrius, Über die Unterscheidung verschiedener Pflanzeneiweissarten mit Hilfe spezifischer Sera. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
144. Gay, F. P., The function of tonicity in human isohemagglutination. Journ. of med. research. Bd. 17. 1907.
145. Derselbe, Alexic activity of the blood serum of cadavers. Ebendort.
146. Gengou, De l'influence des électrolytes sur l'hémolyse par le serum d'anguille Compt. rend. Soc. de Biologie. Bd. 53. 1907.
147. Ghedini, G., Anticorpi elmintiaci nel siero di sangue di individui affetti d' elmintiasi. Cronica della Clinica Medica di Genova. Ref. Weichardts Jahresbericht. Bd. III. 1907.
148. Gherardini, Il moderno Zooitro. Nov. Dez. 1906. Zit. n. Fleischmann und Davidsohn.
149. Gildersleeve, A study on the properties of the serum of rabbits treated with the adrenal glands and erythrocytes of Guinea pigs. Ref. Zentralbl. für Pathol. Bd. 16. 1905. S. 240.
150. Gley, De l'action des ichthyotoxines sur le système nerveux des animaux immunisés contre ces substances. Compt. rend. de l'académie des sciences Tome 145. 24.
151. Goldbaum, M., Über spezifische Neurotoxine. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 40.
152. Gottlieb und Lefmann, Über die Giftstoffe des artfremden Blutes. Medizin. Klinik 1907. Nr. 15.
153. Gottstein, F., Über die giftige und immunisierende Wirkung pepsinverdauter Typhusbazillen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94. 1908.
154. Grafe und Röhmer, Über das Vorkommen hämolytisch wirkender Substanzen im Mageninhalt und deren Bedeutung für die Diagnose des Magenkarzinoms. Deutsch. Arch. f. kl. Med. 93. 1908.
155. Dieselben, II. Mitteilung. Ebendort Bd. 94. 1908.
156. Grafe und Müller, Beitrag zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie. Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 59. 1908.
157. Granet, Contrib. to the pathologie of icterus neonatorum. New York med. journal 1907. Dez. 21.
158. Grassberger und Schattenfroh, Immunitätsfragen. Wiener klin. Wochenschrift 1907. Nr. 42.
159. Gruber und Futaki, Seroaktivität und Phagocytose. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 6.
160. Dieselben, Über die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 6.
161. Dieselben, Weitere Mitteilungen über die Resistenz gegen Milzbrand. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 39.
162. Guyot, Über die Agglutinabilität der mit Formalin fixierten roten Blutkörperchen und der Blutkörperchenstromata. Zentralbl. für Bakteriologie Or. Bd. 48. 1908 und Gazzetta degli Ospedali 1908. 76.
163. Derselbe, Über Bakterienhämagglutination. Il Morgagni Juli 1908.
164. Haendel und Hüne, Über die Konservierung agglutinierender Sera. Zentralbl. für Bakteriol. Ref., Beilage zu Bd. 42, S. 171.

165. Hecker R., Zur Kenntnis der hämolytischen Komplemente. Arbeiten aus dem Kgl. Institut für exper. Therapie zu Frankfurt a M. 3. H. 1907.

165a. Heilner, Über die Wirkung grosser Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 50. 1908.

166. Heim, L., Erschliessung ergiebiger Quellen von Schutzstoffen. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 1.

167. Hektoen, L., Isoagglutination of human corpuscles. Journal of inf. diseases Bd. 4. 1907. refer. Zentralbl. für Pathologie Bd. 19. 1908.

168. Derselbe, Isoagglutination of human corpuscles with respect to demonstration of opsonic index and to transfusion of blood. Journal of the American med. Association Vol. 48. 1907. refr. Zentr. für Bakteriol. 40. Bd. S. 672.

169. Heymann A., Vergleichende Untersuchungen über den Komplementbestand im Körper natürlich und künstlich ernährter Tiere. Zeitschr. für exp. Pathologie und Therapie. Bd. 5. 1908.

170. Hida, O. und Toyada, H., Aktive Immunisierung per os. Saikin-gaku-Zassi. 1907. Ref. Zentralbl. für Bakteriologie Bd. 42. 1908. S. 418.

171. Höber, Rudolf, Über den Einfluss von Neutralsalzen auf die Hämolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 14. 1908.

172. Hoffmann, Eva, Exp. Untersuchungen über die hemmende Wirkung inaktivierter Sera. Zeitschr. für exp. Pathologie und Therapie. Bd. 4. 1907.

173. Holzinger, F., Eine Theorie der natürlichen Immunität des lebenden Gewebes Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 12.

174. Horiuchi, Diätetische Nährpräparate vor dem Forum der spezifischen Präzipitation. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 17.

175. Hüne, Die Anwendung des biologischen Verfahrens zum Eiweissnachweis im Fettgewebe und ausgelassenem Fett (Schmalz). Arbeiten a. d. kaiserl. Ges. Amt. Bd. 28. 1908.

176. Jarotzky, Morphologische Veränderungen in der Milz nach dem Infekt bei passiv immunisierten Tieren. Virchows Archiv Bd. 191. 1908.

177. Joest, Studien über Echinokokken- und Zystizerkenflüssigkeit. Zeitschr. für infektiöse und parasitäre Krankheiten und für Hygiene der Haustiere. Bd. 2. 1907. H. 1.

178. Iscovesco, H. et I. Fourgaud, Le rôle antihémolytique de la cholésterine à l'égard des savons. Compt. rend. de la Soc. de Biologie 1908. 14. S. 677.

179. Ishizaka, Studien über das Habuschlangengift. Zeitschr. für exp. Therapie und Pathologie Bd. 4. 1907.

180. Kelling, G., Über den jetzigen allgemeinen Stand der Krebsforschung. Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 24. bis 29.

181. Derselbe, Ergebnisse der serologischen Untersuchungen beim Karzinom. Verhandl. der Versamml. der Naturforscher und Ärzte. 1907.

182. Derselbe, Ergebnisse serologischer Untersuchungen beim Karzinom, besonders vom chirurgischen Standpunkte aus. Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 85. 1908.

183. Derselbe, Spezifische Serumreaktionen und Karzinomforschung. Zeitschr. für Krebsforschung. Bd. 6. 1908.

184. Kindborg, C., Über die Einwirkung von Fibrin auf die bakteriziden und hämolytischen Eigenschaften des Serums. Zentralbl. f. Bakteriol. Org. Bd. 48. 1908.

185. Kleine und Möllers, Über ererbte Immunität. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 52. 1906.

186. Klieneberger und Zoeppritz, Zur Frage der Bildung spezifischer Leukotoxine im Blutserum als Folge von Röntgenbestrahlung bei Leukämie, Pseudoleukämie und Lymphosarkom. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 18 und 19.

187. von Knaffl-Lenz, Über Beziehungen zwischen Lipoidverflüssigung und Zytolyse Pflügers Archiv. Bd. 123. 1908.

188. König, Eclampsie et fonctions du placenta. Revue médicale de la Suisse romande Juin 1907.

189. Konradi, Ist die erworbene Immunität vererbbar? Zentralbl. f. Bakt. Or. Bd. 46. 1908.
190. Konrich, Einfluss der Wärme und Zeit auf den Ablauf der Agglutination. Zentralbl. f. Bakteriologie. Org. Bd. 48. 1908.
191. von Koranyi, Ähnlichkeit und Unterschiede zwischen Seifen und Komplementen Biochem. Zeitschr. Bd. 11. Festschrift für Hamburger 1908.
192. Kraus, R. und M. Wilenko, Über das Verhalten der Cholerastühle gegenüber Serum- und Kotpräzipitin. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 2.
193. Kyes, Pr., Über die Lezithide des Schlangengiftes. Biochem. Zeitschr. Bd. 4. 1907.
194. Kyuzo Tsuda, Über die hämolytische Wirkung des normalen Rinderserums bei vermindertem Salzgehalt. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 8.
195. Laitinen, Über die Einwirkung kleinster Alkoholmengen auf die Widerstandsfähigkeit des tierischen Organismus mit besonderer Berücksichtigung der Nachkommenschaft. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 58. 1907.
196. Landsteiner, K., Zur Kenntnis der übertragbaren tierischen Tumoren. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 45.
197. Derselbe, Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunkörpern. Zentralbl. für Physiologie. Bd. 20. 1906.
198. Landsteiner und Ehrlich, Über bakterizide Wirkungen von Lipoiden und ihre Beziehungen zur Komplementwirkung. Zentralbl. f. Bakteriol. Org.-Bd. 45. 1907. H. 3.
199. Landsteiner und W. Pauli, Elektrische Wirkungen von Immunstoffen. Wien. med. Wochenschr. 1908. Nr. 18.
200. Landsteiner und Raubitschek, Beobachtungen über Hämolyse und Hämagglutination. Zentralbl. f. Bakteriol. Orig. Nr. 45. 1907.
201. Dieselben, Über die Adsorption von Immunstoffen. Biochem. Zeitschr. Bd. 15. 1908.
202. Landsteiner und Reich, Über den Immunisierungsprozess. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 58. 1907.
203. Lefmann, G., Über den Komplementverbrauch bei der Hämolyse artfremden Blutes im Tierkörper. Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 9. S. 80.
204. Leopold, E. J, Über die Hämolyse bei Nephritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. 1906.
205. Leva, J., Uber den Einfluss gewisser Gifte (Alkohol, Adrenalin, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsubstanzen. Med. Klin. 1907. 16.
206. Levaditi und Rosenbaum, Action des substances hémolytiques sur les protozoaires, les spirochètes et les vibrions. Annales Institut Pasteur, Bd. 22. 1908.
207. Levin, Ernst, L., Über passive Immunität. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 1. H. 1. 1909.
208. Lewin, C., Die Ergebnisse der experimentellen Forschung der bösartigen Geschwülste. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1. Bd. 1908.
209. Derselbe, Die biologisch-chemische Erforschung der bösartigen Geschwülste. Ebendort. 2. Bd. 1908.
210. v. Liebermann, L., Über Hämagglutination und Hämatolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 4. 1907.
211. Derselbe, Über Hämagglutination und Hämatolyse. Arch. f. Hyg. Bd. 62. 1907.
212. Derselbe, Hämagglutination und Hämolyse. Zentralbl. f. Bakteriol. Org.-Bd. 47. 1908.
213. Derselbe, Können Antigene Ambozeptoren binden? Biochem. Zeitschr. Bd. 11. 1908.
214. Derselbe, Berichtigung einer Angabe über Hämatolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 13. 1908.
215. v. Liebermann und v. Fenyvessy, Hämagglutination und Hämatolyse. Arch. f. Hyg. Bd. 62. 1907.

216. v. Liebermann und v. Fenyvessy, Über die Wirkung der Verdünnung auf natürliches und künstliches Normal- und Immunserum. Biochem. Zeitschr. Bd. 5. 1907.
217. Dieselben, Über seifenartige Verbindungen als Komplemente. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 27.
218. Dieselben, Isolierung und Reinigung der Immunkörper hämolytischer Immunsera. Zentralbl. f. Bakteriol. Org.-Bd. 47. 1908.
219. Liepmann, W., Zur experimentellen Krebsforschung. Charitéannalen. Bd. 31. 1907.
220. Linosier et Lemoine, Essai de différentiation des albumines du sérum chez les animaux de même espèce, mais de race différentes. Compt. rend. Soc. de Biol. Bd. 62. 1907.
221. Lissauer, M., Über die hämolytischen Eigenschaften des Blutserums abgekühlter und erwärmter Tiere. Arch. f. Hygiene. Bd. 63. 1907.
222. Loeb, Jaques, Anticytolytische Wirkung von Salzen mit zweiwertigen Metallen. Biochem. Zeitschr. Bd. 5. 1907.
223. Löffler, F., Über Immunisierung per os. Gedenkschr. für v. Leuthold. Berlin. 1906. Bd. I.
224. Löffler und Uhlenhuth, Bericht über das Neisser-Sachssche Verfahren zur forensischen Untersuchung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrb. Bd. 19. 1908.
225. Lüdke, Über Hämolysine und Antihämolysine in menschlichen Transsudaten und Exsudaten. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 44. 1907.
226. Derselbe, Über die Hämolyse durch Galle und die Gewinnung von die Gallenhämolyse hemmendem Serum. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 42. 1906.
227. Derselbe, Hämolysine und Antihämolysine in menschlichen Transsudaten und Exsudaten. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 44. 1907.
228. Derselbe, Zur Kenntnis der Komplemente. Habilitationsschr. Würzburg 1908 und Verhandlungen der physikal.-med. Gesellsch. Würzburg Bd. 39. 1908.
229. Derselbe, Antikörper und Fieber. Verhandl. d. Naturf. u. Ärzte. Köln, 1908.
230. Madsen, Famulener und Walbum, Oversigt Vidensk Selsk. Kopenhagen. Cit. n. Arrhenius, Immunchem. 1907.
231. Magnus, Werner und H. Friedenthal, Ein experimenteller Nachweis natürlicher Verwandtschaft bei Pflanzen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 1906.
232. Mamlok. L., Normalagglutination. Arch. f. Hygiene. Bd. 68. 1908.
233. Manteufel, Zur Kenntnis der Rekurrensspirochäten und ihrer Immunsera. Arbeiten aus d. kaiserl. Ges.-Amt. Bd. 27. 1908.
234. Maragliano, Cancroprecipitine e loro applicazione alla diagnosi precoce del carcinoma gastrico. Riforma medica 1907 Nr. 33.
235. Marchetti, L., Precipitine tiroidee. Riforma medica 1907, Nr. 41.
236. Masay, Sérum hypophysotoxique. Bull. Soc. Roy. des Sciences med. et nat. de Bruxelles. Jahrg. 64. Ref. Zentralbl. f. Patholog. Bd. 19. 1908.
237. Manwaring, W. H., Changes in the third serum component due to exposure to corpuscles. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 45. 1907.
238. Derselbe, On the Thermolability of complement. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 44. 1907.
239. Derselbe, Quantitative Methoden mit hämolytischem Serum. Journ. Biol. Chem. Bd. 3 S. 387.
240. Massaglia, Des causes des crises trypanolytiques et des rechutes qui les suivent. Compt. rend. Acad. des sciences. Bd. 145.
241. Mayer André und G. Schaeffer, Sur la réalisation in vivo et in vitro de précipitines pour l'ovalbumine à partir d'antigènes chimiquement définis. Compt. rend. Soc. Biol. Bd. 147, 1908.
242. Merkel, H., Kleine technische Winke für die Praxis der Uhlenhuthschen Blutuntersuchung. Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 950.

243. Meyer, Erich und E. Emmerich, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Verhandl. der Ges deutscher Naturf. u. Ärzte. Köln 1908. Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2153.
244. Dieselben, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München 1909. Ref. Berl. klin. W. Schr 1909. S. 231.
245. Meyer, Kurt, Über den Mechanismus der Saponinhämolyse. Hofmeisters Beiträge Bd. 11, S. 357.
246. Derselbe, Über den Einfluss einiger Eiweisskörper und anderer Kolloide auf die Hämolyse. Arch. f. Hygiene. Bd. 65. 1908.
247. Derselbe, Versuche über die chemische Natur der hämolytischen Immunkörper. Arch. f. Hygiene. Bd. 67. 1908.
248. Derselbe, Über die Säurenatur der hämolytischen Immunkörper. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 46. 1908.
249. Michaelis, L., Präzipitinreaktion bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1907 No. 46.
250. Miller, I. W., Über Komplementbindung bei Immunisierung mit Corpus luteum. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 47. 1908.
251. Minz, A., Über Toxolezithide. Biochem. Zeitschr. Bd. 9. 1908.
252. Mioni, Compt. rend. Soc. de Biol. Bd. 58
253. Modica, Antisieri per la diagnosi specifica del sangue. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche 1907, 98. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 41. 1908.
254. Mohr, L. und R. Freund, Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Eklampsie. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 40.
255. Moll, Leopold, Über das Verhalten des jugendlichen Organismus gegen artfremdes Eiweiss und über seine Fähigkeit Antikörper zu bilden. Jahrb. f. Kinderheilkunde Bd. 18. 1908.
256. Moreschi, Neue Tatsachen über die Blutkörperchenagglutination. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 46. 1908.
257. Moreschi und Friedberger, Di una sostanza di produzione immunizzatoria che accelera l'emolisi. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 41. 1908.
258. Morgenroth I. und Carpi, Über Toxolezithide. Biochem. Zeitschr. Bd. 4. 1907.
259. Morgenroth und Kaya, Über eine komplementzerstörende Wirkung des Kobragiftes. Biochem. Zeitschr. Bd. 8. 1908.
260. Morgenroth und Rabinowitsch, Die Immunitätsreaktion tuberkulösen Gewebes und deren Zusammenhang mit der Theorie der Tuberkulinwirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 18.
261. Morgenroth und Reicher, Zur Kenntnis der durch Toxolezithide erzeugten Anämie und deren medikamentöse Beeinflussung. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 38
262. Moro, E., Über Kuhmilchpräzipitin im Säuglingsblute. Münch. med. Wochenschr. 1906. S. 2383.
263. Derselbe, Die klinische Alexinprobe. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 21 und No. 31.
264. Derselbe, Über das Verhalten hämolytischer Serumstoffe beim gesunden und kranken Kinde. Bergmann, Wiesbaden 1908 u. Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. Dresden 1907.
265. Moro und Noda, Hämoglobinurie und Hämolyse in vitro Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. München 1909. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1909. S. 231.
266. Moro und Potpeschnigg, Über das Verhalten der Serumkomplemente bei akuten Infektionskrankheiten. Wien. med. Wochenschr. 1908 No. 1.
267. Müller, P. Th., Aviditätsstudien an Hämolysinen und Agglutininen. Arch. f. Hyg. Bd. 64. 1907.
268. Derselbe, Weitere Affinitätsstudien an Agglutininen. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 46. 1908.

269. zur Nedden, Experimentelle Untersuchungen über spezifische Beziehungen zwischen Nieren und Netzhaut. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 20. 1908.
270. Neisser, M. und H. Sachs, Über das Verfahren von Max Neisser und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrb Bd. 19. 1908.
271. Neuberg, C. Lipolyse, Agglutination und Hämolyse. Biochem. Zeitschr. Festb. f. Hamburger 1908.
272. Neuberg, C. und Reicher, Lipolyse, Agglutination und Hämolyse. 2. Mitteil. Biochem. Zeitschr. Bd. 4. 1907.
273. Dieselben, Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 35.
274. Neuberg und Rosenberg, Lipolyse, Agglutination und Hämolyse. Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 2.
275. Neufeld, Zur Kenntnis der Phagozytose und der Herkunft des Komplements. Arb. a. d. kaiserl. Ges.-Amt. Bd. 28. 1908.
276. Neufeld und Haendel, Zur Kenntnis der Wirkung verschiedener blutlösender Gifte usw. Arb. a. d kaiserl. Ges.-Amt. Bd. 28. 1908.
277. Neufeld und Prowazek, Über die Immunitätserscheinungen bei der Spirochätenseptikämie der Hühner und über die Frage der Zugehörigkeit der Spirochäten zu den Protozoen. Arb. a. d. kaiserl. Ges.-Amt Bd. 25. 1907.
278. Nicolle, Maurice, Une conception générale des anticorps et de leur effets. Compt. rend. Soc. de Biol. Bd. 62. 1907,
279. Derselbe, Séro-immunité vis à vis du choléate de soude. Ann. Inst. Pasteur Bd. 21. 1907.
280. Nicolle und Adil Bey, Action de la bile sur le pneumocoque. Ann. Inst. Pasteur. Bd. 21. 1907.
281. Noguchi, H., On certain chimical complementary substances. Proceed. of the Soc. for exp. Biolog. and Medicin. New York Bd. 4 1907.
282. Derselbe, On extracellular and intracellular venom activators of the blood, with especial reference to lecithin and fatty acids and their compounds. Journ. of exp. Med. Bd. 9. 1907.
283. Derselbe, Über die chemische Inaktivierung und Regeneration der Komplemente. Biochem. Zeitschr. Bd. 6. 1907.
284. Derselbe, Über eine lipolytische Form der Hämolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 6. 1907.
285. Derselbe, Über gewisse chemische Komplementsubstanzen. Biochem. Zeitschr. Bd. 6. 1907.
286. Novy F. F. und E. Knapp, Studies of Spirillum Obermeieri. The Journ. of Infectious Diseases. Bd. 3. 1906.
287. Olivi, Uber das Hypothermolysin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 53. 1907.
288. Derselbe, Sul comportemento dell' antigeno precipitogene nel fegato autolitico. Atto della Regia accademia dei Fisiocratici in Siena. Serie 4. Vol 18. 1906.
289. Ottolenghi, Die Blutplättchen als Alexinerzeuger. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 17.
290. Paul, L., Zur Kenntnis von dem Rezeptorengehalt der einzelnen Gewebe des Auges. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Jahrg. 45. Bd. 1. 1907.
291. Paus, M., En biokemisk reaktion i diagnostisk oiemed. Norsk Magazin for Laegevid. 1908. No. 2. Ref. Zentralbl. f. Pathol. Bd. 19.
292. Pearce, R., A further study of the experimental production of liver necroses by the injection of the hemagglutinative sera. Studies from the Rockfeller Institute for Medical Research. Bd. 6. 1907.
293. Pearce und Jackson, Concerning the production of cytotoxic sera by the injection of nucleoproteids. Journ. of infectious diseases Vol. 3. 1906.
294. Perrone, Über den Einfluss des Gefrierens der Typhuskulturen auf Agglutination, Immunisation und die Variationen ihrer Virulenz. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 43. 1907.

295. Pettersson, A., Studien über die Endolysine. Zentralbl. f. Bakteriol. Or. Bd. 46. 1908.
296. Pfaundler, M., Die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 47. 1908.
297. Derselbe, Experimentell Biologisches zur Frage der Säuglingsernährung. Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. Köln 1908.
298. Pfaundler und Moro, Über hämolytische Substanzen der Milch. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therap. 4. Bd. 1907.
299. Dieselben, Über hämolytisches Komplement in der Frauenmilch. Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 20.
300. Pfaundler, Moro, Heymann, Zur Physiologie und Pathologie der Säuglingsernährung. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 44.
301. Pfeiffer, H. und Fr. Pregl, Über das Wesen und die Bedeutung von W. Weichardts „Kenopräzipitin". Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 61. 1908.
302. Pfeiffer, R. und Friedberger, Kommt der . . . . negativen Phase eine Bedeutung im Sinne einer erhöhten Empfänglichkeit des vakzinierten Individuums zu? Zentralbl. f. Bakt. Or. Bd. 47 1908.
303. Pick, Darstellung der Antigene mit chemischen und physikalischen Methoden. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsf. v. Kraus u. Levaditi. Jena 1907. Bd. 1.
304. Plaut, F. W., Heuck und Rossi, Gibt es eine spezifische Präzipitätreaktion bei Lues und Paralyse? Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 2.
305. Popp, Erfahrungen mit dem biologischen Eiweissdifferenzierungsverfahren bei Wurstuntersuchungen. Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genussmittel. 1907. 14.
306. Possek, Über den Gehalt des Glaskörpers an normalen und immunisatorisch erzeugten Cytotoxinen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 2. 1906.
307. Preti, L., Hämolytische Wirkung von Anchylostoma duodenale. Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 9.
308. Ranzi, Über antigene Eigenschaften der Tumoren. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 84. 1907.
309. Reicher, Beziehungen zwischen Hämolyse und Fettspaltung. Sitzung. d. Ges. d. Chariteärzte. Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 43.
310. Derselbe, Ätiologie und therapeutische Versuche bei perniziöser Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 41 und 42.
311. Rickmann, W., Zur biologischen Eiweissdifferenzierung. Arb. a. d. kgl. Inst. f. exp. Ther. in Frankf. 1907. H. 3
312. Rissling, Zur Biologie normaler Tiersera. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 44. 1907.
313. Ritchie, W. T., The specificity and potency of adrenolytic and thymoly tic sera. Journ. of Pathol. and Bakteriol. Vol. 12. 1908.
314. Rodet, A. et G. Vallet, Sur la propriété trypanolytique du serum dans le nagana experimental. Compt. rend. de l'academie des sciences. Bd. 145. 24.
315. Rolly. Fr. und Meltzer, Über die Bedeutung der Hyperthermie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94. 1908.
316. Römer, Die Pathogenese der Cararacta senilis vom Standpunkt der Serumforschung. Arch. f. Augenheilk. Bd. 56. 1907. Ergänzungsh.
317. Rosenbaum, B., Blutserologische Untersuchungen beim Karzinom des Magens und Darms. Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 9.
318. Rossi, Sieri neurotossici e lesioni da essi provocati nel sistemo nervoso. Rev. di Pathol. Nerv et Ment. 1907. Bd. 9.
319. Rywosch, M., Über Hämolyse und Bakterizidie des embryonalen Hühnerbluts. Zentralbl. f. Bakt. Or. Bd. 44. 1907.
320. Sacerdotti, Potere emolitico naturale e sottrazioni sanguigue. Archivio per le Scienze Mediche Bd. 32. 1908.
321. Derselbe, Sul siero antipiastrinico. Accademia di Med. di Torino. 5. IV. 1908 und Cagliari Tipogr. Dessi 1908. Ref. Berl. klin. Wochenschr. No. 44. S. 1983.

322. Sachs, Fr., Weitere Beiträge zur Kenntnis der Seifenhämolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 12. 1908.
323. Sachs, Hans, Die Hämolyse und die zytotoxischen Sera. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse. 11. Jahrg. 1907.
324. Derselbe, Antigene tierischen Ursprungs. Handb. von Kraus u. Levaditi. 1. Bd. 1908.
325. Derselbe, Über die Beziehungen des Kobragiftes zu den roten Blutzellen. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 9.
326. Sachs, H. und K. Altmann, Über die Wirkung des oleinsauren Natrons bei der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 10.
327. Sachs, H. und I. Bauer, Über das Zusammenwirken mehrerer Ambozeptoren bei der Hämolyse und ihre Beziehungen zu den Komplementen. Arbeiten a. d. kgl. Inst. f. exp. Therap. Frankf. 1907 H. 3.
328. Dieselben, Über die Differenzierung des Eiweisses in Gemischen verschiedener Eiweissarten. Ebendort.
329. Sachs, H. und P. Rondini, Theorie und Praxis der Wassermannschen Syphilisreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 1. 1909.
330. Sachs, H. und Teruuchi, Die Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium. Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 44.
331. Salge, Die biologische Forschung in den Fragen der natürlichen und künstlichen Säuglingsernährung. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1. Bd. 1908.
332. Salomon, H., Versuche über Serumdiagnose des Karzinoms. Wien. med. Wochenschr. 1907. No. 3.
333. Salus, Über das Wesen der biologischen Phänomene in der Medizin und über die natürlichen Grenzen ihrer Verwertbarkeit. Med. Klin. 1907. Nr. 50.
334. Santschenko, Über den Einfluss der Schwangerschaft und Geburt auf die Immunität. Russky Wratsch 1908. No. 27. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 42. 1908.
335. Sartinara, Neuer Beitrag zur Kenntnis der zytotoxischen Sera. Gazz. Osped. e Clin. 1907. Nr. 43.
336. Sata, Wirkungen und Spezifität der Zytotoxine im Organismus. Zieglers Beitr. Bd. 39. 1906.
337. Sauerbeck, E., Die Krise in der Immunitätsforschung. Folia serologica 2. Bd. 1909. Heft 1.
338. Scandaliato, Gallenhämolyse. Giornale della R. Soc. ed Accad. veterinaria 53. 1905. cit. n. Weichards Jahresber. Bd. 1. S. 173.
339. Schmidt, W. A., Chemische und biologische Untersuchungen an ägyptischem Mumienmaterial. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 7. Bd. 1907.
340. Derselbe, Über die Erzeugung hochwertiger Muskeleiweissantisera für die Fleischdifferenzierung. Biochem. Zeitschr. Bd. 5. 1907.
341. Derselbe, Studien über Präzipitinreaktion und erhitzte Eiweissstoffe. Biochem. Zeitschr. Bd 14. 1908.
342. Derselbe, Über den Hemmungseinfluss (die Bindungsfähigkeit) inaktivierten Präzipitogens bei der Präzipitinreaktion. Folia serologica 1. Bd. 1908. H. 6.
343. Schneider, R., Über den Alexingehalt des zirkulierenden Blutes. Sitzung d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. zu München. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 3. S. 146.
344. Derselbe, Über die Präxistenz des Alexins im zirkulierenden Blut. Arch. f. Hyg. Bd. 65. 1908.
345. Derselbe, Über die bakterizide und hämolytische Wirksamkeit der Leukozyten- und Plättchenstoffe sowie der Ödem- und Gefässlymphe. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 10.
346. Schöne, Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten. Weichardts Jahresber. üb. 1906. Stuttg. 1908.
347. Schücke, A., Zur Frage der Spezifität der Organantigene. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 65. 1908.

348. Schulz, A. und H. Marx, Über das Verfahren von M. Neisser und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung zwischen Menschen- und Tierblut. Klin Jahrb. Bd. 19. 1908. H. 1.
349. Schkarnin, Über Präzipitation bei neugeborenen Kaninchen Arch. f. Kinderheilk. 46. 1907.
350. Schwarz, O., Über den Einfluss künstlicher Änderungen im Bakterien-Protoplasma auf dessen agglutinogene Fähigkeiten. Zeitschr. f. Immunitätsf. H. 1. Bd. 1.
351. Seligmann, E, Zur Kenntnis der Seruminaktivierung. Biochem. Zeitschr. Bd. 10. 1908. S. 430.
352. Shiga, K., Über die aktive Immunisierung per os. Saikin-gaku-Zassi. 1908. 138. Ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 42. 1908. S. 419.
353. Slatineanu, Al., Experimente mit thyrotoxischem Serum. Rivista stiintelor medicale. Ref. Münch. med Wochenschr. 1905. No. 30.
354. Smith, Henderson. On the absorption of antibodies from the subcutaneous tissues and peritoneal cavity. Journ. of Hyg. Bd. 7. 1907. S. 205.
355. Sohma, M., Über das Verhalten der Hämotropine immunisierter Mütter und deren Jungen. Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 21.
356. Soli, I., Ricercbe comperative sul potere emolitico dello siero di sangue materno e fetale. Annali di Ostetricia e Ginecol. Bd. 29. 2. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 43. Bd. 1908. S. 394.
357. Le Sourd et Pagniez, La retraction du caillot sanguin et les hématoblastes. Journ. de Physiol. et de Pathol. générale. 1907. S. 579.
358. Sternberg, C., Über die Erzeugung von Antikörpern durch rektale Einverleibung der Antigene und über die Resorption rektal eingebrachter Antikörper. Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
359. Streng, Oswald, Existieren echte Antialexine (Antikomplemente?) Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 1. 1909.
360. Takaki, K., Zur Kenntnis des Lysinogens der Blutscheiben. Hofmeisters Beitr. Bd. 11.
361. Tallquist, Zur Pathogenese der perniziösen Anämie, mit bes. Berücksichtigung der Bothriocephalus-Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 61. 1907.
362. Derselbe, Über aktive und passive Immunisierung mit Vibriolysin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 58. 1907.
363. Tallquist und Faust, Über die Ursachen der Bothriocephalusanämie. Arcb. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57. 1907.
364. Traube, I., Über die Wirkung lipoidlöslicher Stoffe auf rote Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 10. 1908.
365. Traube und Klara Goldenthal, Das rote Blutkörperchen und sein Inhalt. Biochem. Zeitschr. 16. 1908.
366. Trommsdorff, R., Experimentelle Studien über die Ursachen der durch verschiedene Schädlichkeiten bedingten Herabsetzung der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen. (Resistenz). Habilitationsschr. u. Arch. f. Hyg. 1906. Bd. 58.
367. Uffenheimer, Experimentelle Studien über die Durchgängigkeit des Magendarmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweissstoffe. Arch. f. Hyg. Bd. 55. 1906.
368. Uhlenhuth, Über die Entwickelung und den jetzigen Stand der biologischen Blutdifferenzierung. Beib. z. med. Klin. 1907. H. 9.
369. Uhlenhuth, Weidanz und Wedemann, Technik und Methodik des biologischen Verfahrens zum Nachweis von Pferdefleisch. Arb. a. d. kaiserl. Ges.-Amt Bd. 28. 1908.
369a. Vidal, Sur la production et la nature d'une substance empêchante dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques spécifiques. Compt. rend. hebd. Soc. de Biol. Bd. 61. 1906. 36.

370. De Waele, Über die Beeinflussung der präzipitogenen Eigenschaften der Milch durch Autolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 7. 1907.
371. Wassermann, A., Über das Verfahren von M. Neisser und H. Sachs zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Klin. Jahrbuch. Bd. 19. 1908.
372. Derselbe, Über neuere Immunisierungsverfahren. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 48.
373. Wassmut, A., Enthalten die Leukozyten antihämolytische Stoffe. Archiv für Hygiene, 63. 1907.
374. Weichardt, W., Über Eiweissabspaltungsantigen von Ermüdungstoxincharakter und dessen Antitoxin. Zentralbl. f. Bakteriologie. Or. Bd. 43. 1907.
375. Derselbe, Neue Fundorte von Eiweissabspaltungsantigen mit Ermüdungstoxincharakter und über dessen Hemmungskörper. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 20.
376. Derselbe, Weitere Studien über Kenotoxin und seinen Antikörper. Münchener med. Wochenschr. 1907. 54.
377. Derselbe, Über künstliche, in vitro hergestellte Antigene und Antikörper. Ärztl. Bezirksverein Erlangen, Ref. Münch. med Wochenschr. 1908. Nr. 3.
378. Derselbe, Über die Kenopräzipitinreaktion. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten. Bd. 61. 1908.
379. Derselbe, Die Kenopräzipitinreaktion und ihre Beziehung zur Kenotoxinforschung Zentralbl. f. Bakteriologie. Or. Bd. 48. 1908.
380. Weidanz, Über die Konservierung präzipitierender Sera. 2. Tagung der Vereinigung f. Mikrobiologie in Berlin. 1908. Zentralbl. f. Bakteriologie. Ref. Bd. 42. Beilage S. 168.
381. Weidanz und Borchmann, Vergleichende Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Präzipitinreaktion und der Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Pferdefleisch. Arbeiten a. d. Kaiserl. Ges.-Amt. Bd. 28. 1908.
382. Weigert, F., Anwendung der physikalischen Chemie auf physiologische Probleme. Biochem. Zeitschr. Bd. 14. 1908.
383. Weil-Halle und Lemaire, Action empechante d'un antisérum sur la production de précipitine. Compt. rend. de la Soc. de Biologie Bd. 63. 1907.
384. Weil, R., Hemolytique properties of organ and tumor extracts. The Journ. of med. Research. Bd. 16. 1907. Ref. Zentralbl. f. Pathologie Bd. 20. 1909. S. 67.
385. Weinberg, W., Action de l'extrait de sclérostomes sur le sang de cheval. Compt. rend. Soc. de Biologie Bd. 63. 1907. und Ann. Institut Pasteur. Bd. 21. 1907.
386. Welsh, D. A. und H. G. Chapmann, The precipitin reaction in hydatid disease. Lancet 4419. 1908.
387. Wernke, Wirkungen von Thyreotoxin aufs Auge. Klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde, Bd. 45. 1907.
388. Wiczkowski, Gittlmacher, Wilenko, Selzer, Ein Versuch der Anwendung biochemischer Reaktionen zu klinischen Zwecken. Bericht über den 10. Kongress poln. Arzte usw. 1907. Ref. Weichardts Jahresbericht 1907. S. 500.
389. Wideroe, On de biokemiske reactioners diagnostiske anvendelse paa de maligne svulster. Norsk Mag. for laegevid. 1908. Nr. 2.
390. Wilenko, Über Spezifizität der Präzipitine erzeugt durch Kotextrakte. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 48.
391. Wohlgemuth, E., Zur Kenntnis des im menschlichen Pankreassaft enthaltenen Hämolysins. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 8.
392. Derselbe, Über ein im Pankreassaft des Menschen enthaltenes komplexes Hämolysin und über die Darstellung des Lezithids. Biochem. Zeitschr. Bd. 4. 1907.
393. Wolf, Kurt, Immunisierung per os. Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 270.
394. Wolf-Eisner, Bindungsverhältnisse der Organgewebe gegenüber Toxinen und ihre klinische Bedeutung für Inkubation und natürliche Immunität. Zentralbl. für Bakteriologie. Or. Bd. 47. 1908.

395. Xylander und Woithe, Über eine neue Vorrichtung zur Gewinnung keimfreier Sera in grösseren Mengen. Arbeiten a. d. kaiserl. Gesundh.-Amte Bd. 28. 1908.
396. Zebrowski, Sur les rappoits entre la sensibilisatrice hémolytique et le précipitinogene. Zentralbl. für Bakteriologie Or. Bd. 45, 1907.

Einleitung.

Der vorliegende Bericht schliesst sich an die H. Sachsschen Berichte im 7. und 11. Jahrgang dieser Ergebnisse an. Er umfasst die Arbeiten aus den Jahren 1907 und 1908. Man wird bemerken, dass die Cytotoxinforschung ein anderes Gesicht zu bekommen beginnt. Aus dem Stadium der unruhigsten Gärung in theoretischer Hinsicht fängt sie an, in einen Zustand der Ausreifung zu gelangen; es werden gegen früher weniger die Fragen, welche für die eine oder andere theoretische Auffassung von Bedeutung sind, bearbeitet, sondern es wird mehr die Verbreiterung unseres Wissen in bezug auf die einzelnen Phänomene erstrebt. Es ist klar, dass von solchen Strömungen die klinische Medizin und manches andere Fach mit praktischen Bedürfnissen am meisten Nutzen haben wird. Die Brücken zur allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie sind aber leider immer noch nicht geschlagen. Wir werden sehen, wie spärlich bis heute die Probleme sind, welche den beiden wichtigsten theoretischen Fächern der heutigen Medizin gemeinsam sind. Allein, schon sind Anzeichen dafür da, dass sich dieser nicht erfreuliche Zustand wandeln wird. Man darf nicht vergessen, dass er durch die fast ausschliessliche humorale Betrachtungsweise bedingt war, welche, wenigstens in Deutschland, durch das Übergewicht der Ehrlichschen Lehre verbreitet war. Aber es muss ebenfalls hervorgehoben werden, dass auch anderenorts, wo der Einfluss der im Grunde ursprünglich rein zellulären Anschauungen Metschnikoffs reger war, die Beziehungen der Immunitätsforschung zur Cellularpathologie äusserst lockere waren. Dies hat mannigfache Gründe; die sachlich wichtigsten sind die, dass man zu ausschliesslich in den Leukozyten, also nur in einer Zellart, die Arbeiter des Organismus für Immunitätsvorgänge gesehen hat; hat man ja doch auch die Sekretion der für die Abwehr wichtigen humoralen Stoffe in sie hinein verlegt. Dies wiederum war in der technisch-methodischen Seite der ganzen Frage begründet, insofern als die Leukozyten die einzig freilebigen, also ausserhalb des Organismusverbandes beobachtbaren Zellen waren. Welche Rolle die in Geweben vereinigten Zellen bei den Vorgängen der Immunisierung und der Verdauung, jenen so nahe verwandten Funktionen, haben, ist heute noch in völliges Dunkel gehüllt. Erst wenn dieses Problem mit Erfolg in Angriff genommen sein wird, wozu vielleicht in vergleichend-physiologischen Versuchen am meisten Aussicht wäre, werden die Beziehungen zwischen

den Gebieten der allgemeinen Pathologie und der Immunitätsforschung innigere werden.

Es darf aber nicht vergessen werden, dass zurzeit ein Abflauen des allgemeinen Interesses an der reinen Cytotoxinforschung, wie es sich im Gefolge der Aufsehen erregenden Aggressin- und Opsoninforschung bemerkbar gemacht hat, nicht zu leugnen ist, dass aber auch die auf den letzteren Gebieten gemachten Entdeckungen jene Beziehungen kaum gefördert haben. Auch muss gegenwärtig davor gewarnt werden, die Bedeutung der reinen Cytotoxinforschung für das Gesamtgebiet der Immunitätsforschung allzusehr zu unterschätzen, wie es in Aufsätzen allgemeinen Inhalts in der letzten Zeit Mode geworden ist. Wir hoffen, in den folgenden Blättern an der Hand der in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten den Nachweis zu erbringen, dass die reine Cytotoxinforschung noch immer ein überaus lebensvolles, problem- und resultatreiches Forschungsgebiet ist. Vorläufig wollen wir nur in grossen Umrissen diejenigen Punkte skizzieren, in denen die Cytotoxinforschung, grossenteils immer noch mit Hilfe des Studiums des hämolytischen Phänomens, wichtigere Errungenschaften zu verzeichnen hat.

Die bedeutendsten Fortschritte betreffen wohl die Bestrebungen, die Immunkörperreaktionen und die in ihrem Verlaufe in Wirkung tretenden Einzelkörper chemisch näher zu präzisieren. Wenn man auch noch nicht sagen kann, dass diese Bestrebungen bis zur Definition des Wesens jener Vorgänge gediehen sind, so haben doch die erzielten Anschauungen den Wert sehr guter Vergleiche. Und was die Erforschung der Substanzen betrifft, die in den nicht immunisatorisch erzeugten Hämolysinen die Lösung der roten Blutkörper bewirken, so ist man über das Kyessche Lezithid hinaus zu noch einfacheren, chemisch bekannten Körpern, wie wir sehen werden, vorgedrungen.

Andererseits sind die Bemühungen sehr lebhafte gewesen, die Verbindungen und Eigenschaften der Immunsubstanzen mit den Erfahrungen der physikalisch-chemichen Forschung in Einklang zu bringen, während die Ehrlichsche Schule an den Vorstellungen der chemischen Strukturlehre festhält. Man kann sich, auch wenn man als Laie das Hin und Wider der Argumente nicht völlig zu überblicken vermag, doch dem Eindruck nicht verschliessen, als zögen neuerdings die Anhänger der Kolloidtheorie mit sehr guten Beweisen zu Felde. Jedenfalls sind die Ähnlichkeiten zwischen den Reaktionen, denen von kolloidalen Körpern einer- und denen der Immunkörper andererseits, sehr auffällige, wenn es auch vorläufig vielleicht nur Ähnlichkeiten sind. Die Theorie von Arrhenius, der den eigenartigen Ablauf der Immunitätsreaktionen durch die Theorie der Lösungsgleichgewichte erklären zu können glaubte, hat ausser dem Autor wenig Vertreter gefunden. Hier wie dort könnte der

Fehler vorliegen, aus ähnlichen auf identische Vorgänge schliessen zu wollen. Was vorläufig immer noch mit Recht sowohl gegen die Kolloidtheorie wie gegen die Anschauung von Arrhenius ins Feld geführt wird, ist deren Unvermögen, das Wesen der Spezifität aufzuklären: ja sie scheinen nicht einmal imstande, hiefür beweiskräftige Analogien beizubringen.

Während so die Dinge in bezug auf die theoretischen Auffassungen stehen, sind zahlreiche Einzelphänomene einer gründlichen Bearbeitung unterzogen worden. Insbesondere sind unsere Kenntnisse über das Verhältnis von Antigen zu Antikörper, über den Einfluss der willkürlichen Abänderung des Antigens auf das Immunisierungsprodukt, sodann über die Wirkungsweise und das Schicksal fertig eingeführter Antikörper (bei der passiven Immunisierung) bereichert worden. Ferner ist dem physiologischen und pathologischen Verhalten des Komplements, den Beziehungen zwischen den einzelnen Immunisierungsprodukten und schliesslich dem Vergleich zwischen den natürlichen und den immunisatorisch erzeugten Antikörpern grössere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Sehr viel neues und besonders theoretisch wichtiges Tatsachenmaterial ist über normale, in Organen und tierischen Giften vorhandene Lysine beigebracht worden.

Schliesslich ein Wort über die Abgrenzung unserer Berichterstattung. Aus dem Gesagten ergibt sich bereits, wie ungeheuer vielseitig die theoretischen und praktischen Probleme der Cytotoxinforschung geworden sind und dass ein Einzelner nicht mehr imstande sein dürfte, ein Urteil über alle die Grenzfragen zu haben, wo jene sich mit den verschiedensten Gebieten berührt Es war daher, dem Charakter der „Ergebnisse“ entsprechend, angezeigt, auf die eingehende Erörterung fernliegender, besonders theoretischer Fragen zu verzichten, nur das Nötigste z. B. über die sicherlich von anderem Standpunkt aus hochwichtige Beziehung zur Kolloidchemie zu sagen und wie die obige Inhaltsübersicht zeigt, die Einteilung der Materie mehr nach den Phänomenen als nach theoretischen Gesichtspunkten vorzunehmen. Die Phänomene selbst sind, soweit in bezug auf sie Fortschritte in den letzten Jahren zu verzeichnen sind, ausführlicher erörtert worden, mit Ausnahme der Komplementablenkung, deren Studium, besonders seit sie in der Wassermannschen Reaktion für die Lues-Diagnose eine praktische Bedeutung gewonnen hat, eine solche literarische Flut gezeugt hat, dass sie besser in einen eigenen Bericht zu fassen ist.

I. Antigene.

Der Kreis der antigenen Substanzen ist nicht erweitert worden. Noch immer kennen wir keine Antikörperproduktion durch Einführung

von Stoffen bekannter chemischer Konstitution. Die Angaben de Angelis (1), wonach sich durch Einverleibung von basischen und sauren Anilinfarbstoffen bei Hunden und Kaninchen spezifisch die betreffenden Farbstofflösungen präzipitierende Sera gewinnen lassen, bedürfen sehr der Nachprüfung. Eine solche muss auch für die Befunde von W. Ford (112) verlangt werden; mit Ehrlich und Bahsford hat man bisher den Glykosiden jede antigene Eigenschaft abgesprochen; Ford will nun im wässrigen Extrakt eines Giftpilzes (Amanita phalloides) ein Hämolysin gefunden und gegen dieses immunisiert haben. Jedoch ist dem gegenüber, wie auch gegenüber den gleich zu erwähnenden Feststellungen von Nicolle (279) zu bemerken, dass es sich hiebei nicht um die Bildung spezifischer Antikörper irgendwelcher Art (und darauf kommt es bei der Beurteilung der antigenen Fähigkeiten einer Substanz an) zu handeln braucht, sondern vielleicht Vorgänge nicht spezifischer Hemmung, Entgiftung, Giftzerstörung vorliegen. Nicolle hat z. B. von einer Serumimmunität gegenüber cholsaurem Natrium gesprochen; wenn er das Serum von Kaninchen, welche längere Zeit mit gallensauren Salzen behandelt worden waren, normalen Meerschweinchen in die Bauchhöhle spritzte und dann am nächsten Tage an sich tödliche Mengen von gallensauren Salzen dazu injizierte, so blieben die Tiere unter dem Einflusse des Kaninchenserums am Leben.

Von ungleich grösserer Bedeutung für die Frage nach der chemischen Natur der eigentlichen antigenen Gruppen in einer Substanz als diese durch unspezifische Wirkungen erklärbaren Phänomene sind alle diejenigen Versuche, die darauf ausgehen, entweder diese Gruppen möglichst zu isolieren oder die antigenen Eigenschaften überhaupt in besonderer Weise zu beeinflussen. In Hinsicht auf diesen letzteren Punkt seien zunächst die Mitteilungen de Waeles (370) erwähnt; er beobachtete Veränderungen der präzipitogenen Eigenschaften der Milch, hervorgerufen durch Autolyse: autolytische Milch erzeugte injiziert ein Laktoserum, welches sowohl Milch als insbesondere Kasein stärker fällte als ein durch Injektionen frischer Milch erzeugtes Serum. Diese Steigerung der präzipitogenen Wirkung gelingt ausser durch Autolyse auch durch Verdauung der Milch mittelst Lymphozyten-Brei. (Es mag hier daran erinnert werden, dass nach neuesten Untersuchungen von Bergel und von Stheemann die Lymphdrüsen fettspaltende Kraft besitzen). Mit diesen Befunden de Waeles stimmt die Angabe Olivis (228), dass frische Leberextrakte ein geringeres präzipitinogenes Vermögen besitzen als die Extrakte autolytischer Lebern vom ersten und zweiten Tage; dies Vermögen sinkt dann im Verlauf von 6—9 Tagen auf Null. Die antigentüchtigen Gruppen des Leberzellprotoplasmas sind also dann zerstört. Hier ist offenbar ein Weg zur Erforschung ihrer chemischen

Natur. Eine Anreicherung antigener Eigenschaften hat weiter bei Bakterien und zwar bei Typhuskulturen Perrone (294) durch Kältung auf — 17° C während 6 Stunden gesehen. Die mit nicht abgekühlten Kulturen behandelten Kontrolltiere lieferten ein geringerwertiges agglutinierendes Serum. Gleichzeitig wurde durch die Abkühlung eine Abnahme der Virulenz bemerkt; ob aber die beiden Erscheinungen einen vielleicht verwertbaren Zusammenhang haben, wird vom Autor nicht erörtert.

Es ist schon von früheren Autoren gezeigt worden, dass durch willkürliche Veränderungen des Antigens sich Sera gewinnen lassen, welche hauptsächlich mit diesem willkürlich veränderten Ausgangsmateriale reagieren, weniger mit dem unveränderten Antigene. Am bekanntesten sind die Untersuchungen von Obermayer und Pick (1906); sie haben gezeigt, dass man durch Behandlung von Tieren mit jodierten und nitrierten Eiweissstoffen Sera erhält, die mit allen möglichen jodierten, bzw. nitrierten Eiweissen Präzipitate geben, mithin Präzipitine ohne Artspezifität darstellen, indem durch die betreffende chemische Veränderung des Antigens offenbar dessen für die Artspezifität massgebenden Gruppen zerstört oder wenigstens ihrer Antigen-Eigenschaften beraubt werden. Ebenfalls mit chemischen Mitteln gelang es kürzlich Schwarz (350), die agglutinogenen Fähigkeiten des Bakterienprotoplasmas zu beeinflussen. Er benutzte Bakterien zur Immunisierung, deren Protoplasma er mit Schwermetallsalzen (Bleiacetat, Sublimat, Eisenchlorid, Silbernitrat) gefällt hatte. Die Sera der damit behandelten Tiere agglutinierten nun in gewissem spezifischem Grade, besser gesagt vorwiegend Bakterien, die in homologer Weise mit Bleiacetat oder Sublimat usw. verändert waren. Er wies nebenbei nach, dass auch agglutinierte Bakterien antigene Wirkungen noch ausüben können; diese Tatsache war von Neisser und Lubowski bezweifelt worden; sie würde beweisen, dass auch durch die Agglutination eine derartige Veränderung am Bakterienkörper Platz greift, welche bei der Immunisierung mit agglutinierten Bakterien durch ein besonderes Reaktionsprodukt sich verrät.

So wie Perrone hat auch Olivi (287) physikalische Faktoren benutzt, um antigenes Material und zwar Blutkörperchen zu modifizieren. Er ging von den experimentellen Erfahrungen von Donath und Landsteiner bei der paroxysmalen Hämoglobinurie aus, wonach bekanntlich (wir kommen darauf noch des Näheren zurück) während der Anfälle bei dieser Krankheit in der Kälte eine ambozeptorartige Substanz des Blutserums an die Erythrozyten gebunden wird. Er legte sich zunächst die Frage vor, ob durch die Kälte Läsionen der Erythrocyten bewirkt wurden, die in einem veränderten

Bindungsvermögen gegenüber Hämolysin ihren Ausdruck finden. In der Tat wurden Blutkörperchen durch die Kälte teilweise der zur Bindung des Hämolysins notwendigen Gruppen beraubt: es wird nämlich Blut, besonders wenn es in Kochsalzlösung tiefen Temperaturen (+ 1 °) ausgesetzt worden war, entschieden schlechter vom spezifischen Hämolysin gelöst als natives. Zweitens — und dies interessiert hier besonders — prüfte er die antigenen Eigenschaften gekälteter Blutkörperchen. Dabei stellte sich in einem von 5 Fällen heraus, dass das Serum eines mit abgekühlten Erythrocyten vom Meerschweinchen behandelten Kaninchens ein spezifisch auf gekältete Meerschweinchen-Erythrocyten gerichtetes Hämolysin enthielt. In diesem betreffenden Fall war das zur Injektion verwendete Blut im eigenen Serum je 2 Stunden bei + 1 °C gehalten worden. Leider ist vorläufig nur in diesem einen Falle die Erzeugung eines „Hypothermolysins“ gelungen; es wäre, abgesehen von der theoretischen Bedeutung dieser Versuche, gerade auch für das Verständnis der paroxysmalen Hämoglobinurie, bei deren Erklärung zurzeit die Neigung besteht, in den abnormen Serumbestandteilen Wesen und Ursache der Krankheit zu sehen, vonnöten, festzustellen, ob wirklich mit einiger Regelmässigkeit (oder unter bestimmten näher zu präzisierenden Bedingungen) in der Kälte bestimmte neue Rezeptoren entstehen, die den der Auflösung verfallenen Erythrocyten einen besonderen Antigencharakter verleihen.

Dass übrigens die durch die willkürlichen Veränderungen von Antigenen gewinnbaren, spezifischen Sera nicht immer durch Bildung neuer Antigene zu erklären sind, glauben v. Dungern und Coca (185) an folgendem Beispiele gezeigt zu haben: Durch Osmium fixierte rote Blutkörperchen, welche durch Wasser nicht zerstört wurden, wurden noch von einem Normal-Hämolysin enthaltenden Blutserum gelöst, besonders leicht aber von einem Serum, das durch Behandlung mit osmierten Blutkörperchen gewonnen worden war. Ein solches gegen osmiertes Rinderblut gerichtetes Kaninchenserum löste osmiertes Rinderblut stärker als ein mit gewöhnlichem Blut erzeugtes Immunserum. Also auch hier wieder ein Fall, wo ein künstlich verändertes Antigen ein für diese Veränderung sozusagen spezifisches Serum erzeugte. v. Dungern und Coca zeigten jedoch, dass durch die Osmierung keine so tiefgreifende Veränderung an den Blutkörperchen statthatte, dass nun ein Tier gegen seine eigenen osmierten Erythrocyten Antikörper gebildet hätte: eine Autohämolysinbildung trat also nicht ein, ein ganz neues, vom Organismus als fremd empfundenes Antigen wurde also durch die Osmierung nicht gebildet. Wenn sie aber auf Grund anderer Versuche die Bildung neuartiger Antigengruppen z. B. durch die Verbindung Osmium-Blut überhaupt leugnen, so scheint hier ihre Beweisführung nicht ganz

schlagend. Gewiss, der Immunkörper des nach der Vorbehandlung mit Osmium-Rinderblut auftretenden, auf Osmium-Rinderblut wirksamen Hämolysins wird nicht nur von Osmium-Rinderblut, sondern auch von gewöhnlichem Rinderblut gebunden. Aber abgesehen davon, dass ja unzweifelhaft noch beiden Blutarten reichliche Rezeptoren gemeinsam sind, bedeutet ja dieser Bindungsversuch auch insofern nicht viel, als (vergl. weiter unten die Versuche von Forssmann) es keineswegs völlig sicher steht, ob die antigenen und die ambozeptorbindenden Gruppen am Blutkörperchen identisch sind. Die Erklärung, welche v. Dungern und Coca selbst geben, um der Annahme der künstlichen Erzeugung eines „neuen Antigens" durch die Osmierung aus dem Wege zu gehen, erscheint etwas gezwungen. (Es wird, nebenbei gesagt, wohl niemand behaupten, dass ein völlig neues Antigen gebildet wird.) Sie nehmen an, dass schon im normalen Rinderblut verschiedene Antigene vereinigt sind, dass von diesen durch die Osmirung einige zerstört, die erhaltenen aber die Bildung eines besonders gegen sie gerichteten Immunkörpers bei der Immunisierung mit Osmium-Blutkörperchen veranlassen.

Diese Erörterungen über das Wesen und die Bedeutung von Antigenveränderungen sind nicht nur für die Theorie des Immunisierungsvorganges bedeutsam, sondern berühren auch eine Frage von höchster Wichtigkeit, auf die wir aber erst in Kapitel VII näher eingehen wollen, d. i. die Frage, ob nicht körpereigenes Material unter dem Einfluss von pathologischen Prozessen Antigencharakter annehmen kann, wenn es, z. B. durch Autolyse, Stoffwechselprodukte, exogene Gifte verändert, resorbiert wird.

Die Versuche, die antigentüchtigen Gruppen des Plasmas zu isolieren, haben zwar in bezug auf ihre chemische Fassung keinen Erfolg gehabt, wohl aber scheint es Forssmann gelungen zu sein, sie von anderen, bei dem hämolytischen Phänomen wichtigen Gruppen zu trennen und den theoretisch bedeutsamen Nachweis zu liefern, dass Antigen und ambozeptorfixierende Substanz nicht identisch sind. Forssmann hatte in Gemeinschaft mit Bang schon 1906 gezeigt, dass Blutkörperchenstromata selbst durch kurzes Aufkochen ihr Vermögen verlieren, spezifisch-hämolytische Ambozeptoren zu binden, ohne dabei ihre antigenen Eigenschaften einzubüssen. Gegenüber diesen ersten Mitteilungen hat dann Sachs (323, S. 550 ff) eine eingehende Kritik geübt, da sie geeignet waren, eine der Grund-Vorstellungen der Ehrlichschen Theorie zu erschüttern, nämlich die Vorstellung von der Identität der ambozeptorbindenden und -erzeugenden Gruppen des Antigens. Man muss zugeben, dass die Einwendungen von Sachs sehr gewichtiger Natur waren. Nun hat aber neuerdings Forssmann (121) einen

neuen Weg eingeschlagen durch den Versuch, eine Isolierung der ambozeptorfixierenden Substanz zu bewerkstelligen und so umgekehrt den Nachweis ihrer Verschiedenheit vom Antigen (im engeren Sinne) zu erbringen; er brachte die Stromata von Blutkörperchen des Rindes, in Kollodiumsäckchen eingeschlossen, in die Bauchhöhle von Kaninchen. Nach einiger Zeit wurde der Inhalt der Säckchen auf seinen Gehalt an Antigen und an ambozeptorbindenden Substanz untersucht. Es ergab sich: wenn der Inhalt steril geblieben war, so war kein Antigen diffundiert und das Serum der Kaninchen enthielt kein Hämolysin für Rinderblutkörperchen: Wohl aber war dies der Fall bei Anwesenheit von Bakterien (das Gleiche werde durch Zugabe von Steapsin in das Säckchen erzielt). Steapsin und Bakterien machten also die antigene Substanz dialysabel. Der bemerkenswerteste Befund ist jedoch der, dass in Säckchen, die in infiziertem Zustande monatelang in der Bauchhöhle belassen wurden, der Inhalt frei von Antigen befunden wurde, aber ambozeptorbindende Substanz enthielt. v. Liebermann (213) hat gegen die Beweiskraft dieser Versuche eingewendet, dass die Stromata auch zwei ambozeptorfixierende Substanzen besitzen könnten, von denen nur die eine auch antigene Eigenschaft zu besitzen brauche und dass diese möglicherweise allein durch die Säckchen diffundiert. Besser ist der zweite Einwand, dass das Antigen eine komplexe Verbindung sein könnte, die durch Fermente und Bakterien so aufgespalten würde, dass zwar beide Spaltungsprodukte Ambozeptor binden, aber nur eines Ambozeptor bilden könnte. Forssmann (122) ist aber gegenüber diesen Einwänden dabei geblieben, dass sich die Resultate seiner und Bangs Versuche nicht mit der Ehrlichschen Theorie in Einklang bringen lassen.

Dieselben beiden Forscher haben noch einen anderen Beweis für die Verschiedenheit der immunisierenden und fixierenden Substanz anzutreten versucht. Wir kommen damit zu den bis jetzt nicht sehr erfolgreichen Bestrebungen, das Antigen chemisch zu fassen. Die genannten Autoren weisen nach, dass sich die lysinogene Substanz aus den Blutkörperchen mit Äther ausziehen lässt. v. Dungern (84) hat dies zwar angezweifelt nnd im Gegenteil die Behauptung aufgestellt, dass unter den in Äther löslichen Bestandteilen der Blutkörper keine Antigene enthalten sind, aber auch Dautwitz und Landsteiner (74) haben durch Injektion von Ätherextrakten aus Blut spezifische Hämolysinbildung erzielt. Dieselben haben ferner gezeigt, dass die lysinogene Substanz sich in der durch Aceton ausfällbaren Fraktion findet und bestätigt, dass Stromata lysinogen sind. Takaki (360) ist weitergegangen: zunächst bestätigt auch er den Bang-Forssmannschen Befund, dass sich die lysinogene Substanz durch Äther aus Blut ausziehen lässt.

Sodann hat er von gewaschenen und getrockneten Blutkörpern (vom Pferde) mit kochendem Benzol Extrakte hergestellt; die ersten Extrakte wirkten als Antigen jeweils am stärksten. Die wirksame Substanz erwies sich als unlöslich in kaltem Äther und kochendem absolutem Alkohol. Die in dem „Rohlysinogen" (Benzolextrakt) enthaltene Substanz war sicher kein typischer Eiweisskörper. Die Molischsche Probe fiel stark positiv aus, was auf einen Kohlehydratkomplex hindeutete. Übrigens besagen die genannten Reaktionen, wie der Autor selbst betont, nichts über die chemische Natur des vielleicht in geringer Menge im Roh-Lysinogen vorhandenen Rein-Lysinogens. Letzteres geht übrigens aus dem Rohpräparat leicht in $^1/_{10}$ Normallauge über. Es scheint P-haltig zu sein, aber zu den bekannten Phosphatiden keine Beziehung zu haben.

In den nun zu erwähnenden Versuchen Cocas (69) und W. A. Schmidts (341) wurden antigene Substanzen bis zu einem Grade verändert, dass sie entweder überhaupt ihre antigene Qualität verloren (Coca) oder derart, dass sie mit Seris, die gegen das entsprechende unveränderte Antigen gerichtet waren („Nativsera"), nicht mehr reagierten (W. A. Schmidt). Coca hat rote Blutkörperchen einerseits und Hühnerserum andererseits so mit Osmium behandelt, dass sie, injiziert, kein hämolytisches, bezw. präzipitierendes Serum lieferten (die Osmiumfixierung war in diesem Fall offenbar eine viel intensivere, als in den oben genannten gleichartigen Versuchen v. Dungerns und Cocas, wo osmierte Blutkörperchen ein spezifisch hämolytisches Serum lieferten!). Dem Verlust der immunisierenden Eigenschaft stand aber in Cocas Versuchen kein gleichzeitiger Verlust des Bindungsvermögens zur Seite: die osmiumfixierten Erythrozyten vermochten noch spezifische Hämagglutinine und- Lysine zu binden, das osmierte Hühnerserum gab mit spezifischem Antiserum Niederschlag. Coca stand damit vor derselben Frage wie Forssmann nach der durch Fermente in dem Kollodium-Säckchen-Versuch bewirkten Dialyse der antigenen Substanz, ob in der Tat die Annahme notwendig ist, dass die Antikörperentstehung von der antikörperbindenden Substanz unabhängig ist. Er verneint diese Notwendigkeit, indem er ganz richtig hervorhebt, dass durch die Versuche Forssmanns nicht bewiesen ist, dass die Antigene sich mit den Antikörpern nicht vereinigen können. Es ist dort ja die Bindungsfähigkeit der aus den Kollodiumsäckchen ausdiffundierten Antigene nicht geprüft worden. In der Tat hat Forssmann, streng genommen, bei diesen Versuchen nur gezeigt, dass sich vom Antigen eine immunkörperbindende Fraktion trennen lässt, die keine Antigenqualität mehr hat. Immerhin ist auch dieses Resultat von hoher Bedeutung, aber die Möglichkeit einer genügend begründeten und klaren Vorstellung darüber, wie sich im Antigen die immunisierende und die immunkörper-

bindende Substanz zu einander verhalten, haben wir trotz der Erklärungsversuche Cocas noch nicht.

Höchst interessante Einblicke in das Verhältnis von Immunisierungsprodukt zum Antigen gewähren die Studien W. A. Schmidts (341) über die Erzeugung präzipitierender Sera mit erhitzten Eiweissstoffen. Sie gingen aus von der praktisch und theoretisch wichtigen Frage, welche Hitzegrade die Eiweisskörper in trockenem und nassem Zustande vertragen, ohne ihre biologische Reaktionsfähigkeit einzubüssen. Hier interessiert uns zunächst die Thermostabilität der präzipitablen Substanz oder vielmehr, wie wir uns nach dem oben über deren etwaige Nichtidentität mit der präzipitogenen Substanz Gesagten ausdrücken müssen, des Präzipitinogens. Durch Injektion eines (in Lösung) auf 70° erwärmten Serums erhielt er ein Antiserum, welches nicht nur das 70°-Serum, sondern auch ein 100°-Serum und das native (unveränderte) Serum präzipitierte, am wirksamsten das erste. Es hatte also das Serum, um einen schon 1903 von Obermayer und Pick bei analogen Versuchen angewendeten Ausdruck zu gebrauchen, an „Reaktionsbreite" gewonnen. Ähnliche Befunde erhob Horiuchi (174). Ein Serum, das mit gleichzeitig auf 70° erhitztem und mit Soda alkalinisiertem Serumantigen gewonnen war, zeigte nach Schmidt hingegen keine besondere Spezifität für alkalinisiertes Serum. Unbeschränkt ist der Parallelismus zwischen willkürlich modifiziertem Antigen und dem Immunisierungsprodukt also nicht. Ferner hat Schmidt gesehen, dass während der ersten Zeit der Immunisierung mit denaturiertem Eiweiss die Antisera fast nur mit diesem, kaum mit der nativen Muttersubstanz reagieren, dass hingegen bei längerer Immunisierung die Neigung bei den Antiseris besteht, mehr und mehr wieder kräftiger auf die unveränderte Muttersubstanz zu wirken. Dies ist sogar dann der Fall, wenn die Behandlung der Versuchstiere mit einer Injektionssubstanz geschieht, die mit einem Nativpräzipitin gar nicht mehr zu reagieren vermag, also durch die Denaturierung so völlig die Eigenschaften des nativen Serumeiweisses verloren hat, dass es selbst mit den empfindlichen biologischen Reaktionen nicht mehr als mit diesem verwandt sich verrät. Mit anderen Worten: ein so völlig verändertes Antigen ergibt bei längerer Injektion noch ein gegen das unveränderte Antigen gerichtetes Präzipitin. Auch diese Beobachtung dürfte wohl in gewissem Sinne für die Verschiedenheit der bindenden und der antigenen Gruppen sprechen. Sie erinnert an eine, auch von Schmidt zitierte Feststellung von L. Michaelis (a. 1904), wonach peptisch angedautes Eiweiss, obwohl es seine Präzipitierbarkeit völlig verloren hatte, ein Präzipitin erzeugte, welches nicht nur mit peptisch angedautem sondern auch mit nativem Eiweiss reagierte. Wenn sich nun der Organismus fähig erweist, völlig denaturierte An-

tigene derartig zu verarbeiten, dass im biologischen Reaktionsprodukt der Charakter des nativen Antigens wieder zum Vorschein kommt, so ist dies nach Schmidt nicht darauf zurückzuführen, dass noch Spuren von nativem Antigen miteingespritzt worden wären. Vielmehr werde, wie er meint, unter dem Einflusse der Erhitzung eine gleichmässige Veränderung der gesamten Eiweissmoleküle derart erzeugt, dass sich sozusagen Mittelstufen zwischen nativer präzipitabler Substanz und Präzipitogenoid bildeten (bei diesem hört ja die Fällbarkeit ganz auf). Man sieht, wie auch hier die Annahme der Identität von antigenen und immunkörperbindenden Gruppen bei der Erklärung als eine selbstverständliche mitspielt. Gerade die Befunde Schmidts lassen sich weniger gezwungen in der Weise deuten, dass durch die Erhitzung nur die Antikörper bindenden Bestandteile leiden, während die die Antikörper bildenden Bestandteile des Antigens hitzebeständiger sind.

Freilich hat Ehrlich (92) selbst davor gewarnt, diejenigen Fälle in denen eine Erzeugung von Antikörpern trotz fehlender Bindungskraft gelingt, als einen Beweis für die Differenz jener Bestandteile des Antigens anzusehen, indem er darauf hinweist, dass „die immunisierende Kraft einen weit feineren Indikator für das Vorhandensein von Rezeptoren darstellt, als der Bindungsversuch". Ausserdem sei aber zu bedenken, dass in vitro die Reaktionsfähigkeit der haptophoren Gruppen durch mannigfache Umstände (Aviditätsverminderungen, Hemmungen usw.) behindert sein kann, während sie im tierischen Organismus noch in Erscheinung tritt. Es blieben also als Stütze für die von Forssmann vertretene Anschauung der Differenz der immunkörperauslösenden und -bindenden Gruppen des Antigens nur diejenigen Versuche, wo umgekehrt im Versuchsmateriale die immunisierende Kraft erloschen, die bindende erhalten war und dies sind Forssmanns eigene spätere und Cocas Versuche. Wie die Ehrlichschen Vorstellungen trotzdem, wenigstens vorläufig, zu retten versucht werden, zeigen die mitgeteilten Meinungen v. Liebermanns und Cocas. Der vorläufig einzig strikte Beweis für die Identität jener Gruppen wäre der Nachweis, dass die vollständige Beschlagnahme des Antigens dessen antigene Funktion aufhebt. Hier nun liegt aus der neuesten Zeit die allerdings in Widerspruch mit früheren Angaben über denselben Gegenstand sich befindende Mitteilung von Schwarz (350) vor, welche besagt, dass agglutinierte (glaublich vollkommen beladene) Bakterien noch agglutinogen wirken.

Neue Hoffnungen, einen tieferen Einblick in das Wesen, insbesondere in die chemische Natur der Antigene und der Antikörper zu gewinnen, geben die an die Lezithid-Entdeckung durch Kyes sich anknüpfenden Forschungen und die Arbeiten Weichardts über die Eiweissspaltungs-Antigene vom Ermüdungstoxincharakter und ihren Anti-

körper. Die Bedeutung der ersteren für die Antigenfrage liegt darin, dass das Lezithid, die Verbindung des als Ambozeptor funktionierenden Hämolysins im Schlangengift mit dem Lezithin, einem chemisch bekannten Stoffe, selbst ein Antigen ist. Des näheren soll erst im Kapitel „Hämolyse" darauf eingegangen werden. Weichardt (374 ff.) fand im Muskelpressaft hoch ermüdeter Tiere ein Ermüdungstoxin, das, weissen Mäusen eingespritzt, in grossen Dosen Abfall der Körpertemperatur, Atemverlangsamung und Sopor ohne Krämpfe bis zum Tode hervorrief, in kleinen Dosen die muskuläre Leistungsfähigkeit steigerte und bei wiederholter Einspritzung (Pferde) sich als Antigen erwies. Er benannte es Kenotoxine, den im Immunisierungsprodukt nachweisbaren Körper Antikenotoxin. Die Bedeutung seiner Arbeiten liegt für die uns hier interessierende Frage darin, dass es ihm nach seinen Angaben gelungen ist, sowohl das Antigen („Eiweissabspaltungsantigen vom Ermündungstoxincharakter") als dessen Immunkörper (Antikenotoxin) durch chemische Eingriffe auf Eiweiss zu erhalten. Er hatte als Fundorte für das erstere ausser dem Muskelsaft ermüdeter Tiere auch menschlichen Urin, Pressaft von Karzinommassen, das Kobragift, die Tuberkelbazillen-Endotoxine, das Opium nach Entfernung der Alkaloide, die Exkremente flugtüchtiger Vögel (375) angegeben, später (376) es im Körper von Tieren, die mit kolloidalem Palladium, Cyankali, Arsen, Phosphor behandelt waren, und im Stauungsödem gefunden. Jene sind Gifte, die nach Weichardt geeignet sind, das Organeiweiss chemisch zu erschüttern. Diese Erschütterung und damit die Abspaltung des Antigens mit Ermündungstoxincharakter will er nun auch durch Erhitzung von Eiweissstoffen verschiedenster Herkunft (nicht über 40°) in vitro erzielt haben. Durch Siedehitze hingegen gewann er dessen spezifischen Antikörper und stellte ihn bis zur Biuret-Freiheit rein dar. In diesem, das Ermündungsgift absättigenden Antitoxin war nun noch ein Körper, das „Kenopräzipitin" nachweisbar, über welchen jedoch erst im Kapitel über die Präzipitine berichtet werden soll. Ein natürliches Antikenotoxin hatte Weichardt (374) im Serum und Fleischextrakte ruhender Tiere, in Muttermilchmolke, in Seris, welche Antitoxin gegen eiweisshaltige, zur Immunisierung verwendete Flüssigkeiten enthielten, schliesslich in geringen Mengen im Fleisch der Kokosnuss, Walnuss, der Trauben und der süssen Kastanien gefunden. Man wird zugeben, dass man sich zurzeit schwer eine Vorstellung über die Berechtigung der von Weichardt gewählten Benennungen der reagierenden Flüssigkeiten machen kann. Insbesondere vermisst man noch den Beweis für die Spezifität der beschriebenen Wirkungen im biologischen Sinne, falls wir von der „Kenopräzipitinreaktion" absehen. Es wäre bei der vermutlichen Tragweite von Weichardts Forschungen sehr zu wünschen, dass sich

bald eine lebhaftere Beteiligung an der Lösung der eröffneten Probleme einstellte.

II. Über Immunisierung und Immunkörper im allgemeinen.

Im folgenden Kapitel sollen, bevor wir auf die einzelnen Hauptgruppen der Reaktionsprodukte des sich immunisierenden Organismus eingehen, die Fortschritte unseres Wissens in bezug auf den Immunisierungsvorgang selbst, in bezug auf das Verhalten körpereigener oder eingeführter Immunsubstanzen im Organismus, ferner über die Quellen und die Bedingungen der humoralen Immunkörperproduktion und schliesslich über die Natur der spezifischen Reaktionskörper berichtet werden.

Es wird dabei nicht zu umgehen sein, einerseits auch Gebiete zu berühren, welche nicht vollkommen in den Rahmen dieses Berichtes gehören, da z. B. manche hierher gehörige Frage an Objekten, wie Bakterien, in Angriff genommen wurde, die nicht in den Kreis unserer Betrachtung gehören. Andererseits wird es sich auch nicht vermeiden lassen, abgesehen von den sicher gestellten Ergebnissen auch von den theoretischen Meinungen über die mitgeteilten Phänomene zu reden, da diese Meinungen, wie sich ja zum Nutzen der Immunitätsforschung an der Ehrlichschen Theorie erwiesen hat, sehr häufig die Ausgangspunkte und Vorbedingung für die Auffindung neuer Erscheinungen waren.

1. Methoden und Verlauf der Immunisierung.

Wenn hier vom Immmunisierungsvorgang die Rede ist, müssen wir uns bewusst bleiben, dass es sich, entsprechend der Abgrenzung unseres Themas, nur um diejenigen Formen von Immunisierung handelt, bei denen im Körper selbst entstehende (aktive Immunisierung) oder ihm beigebrachte (passive Immunisierung) im Plasma gelöste Produkte von Körperzellen wirksam sind. Eine Beteiligung der letzteren ausser als Produzenten jener Stoffe ist dabei ausgeschlossen. Dass die Produktion der Lysine, Agglutinine, Präzipitine eine Funktion von Zellen ist, bezweifelt niemand, obwohl, streng genommen, noch kein Beweis dafür erbracht ist.

Was die Methoden der Immunisierung anlangt, so liegen dafür aus den letzten Jahren, insbesondere was die passive Immunisierung betrifft, wie Wassermann (372) betont hat, keine durchgreifenden Neuerungen vor. Bei dieser Gelegenheit mag darauf hingewiesen werden, dass es weder logisch noch praktisch empfehlenswert, noch historisch begründet ist, wenn neuerdings zuweilen von Immunisierung auch in solchen Fällen

geredet wird, wo es sich streng genommen um eine nicht spezifische Heilung, oder um eine durch nicht spezifische Stoffe erhöhte Widerstandsfähigkeit des Körpers handelt.

Zunächst hat man dem Verlauf der Immunisierung und zwar sowohl der passiven wie der aktiven besser nachgeforscht und sein Augenmerk auf die Verschiedenheit der Wirkung bei Applikation des Antikörpers (im ersteren Falle) und des Antigens (bei der aktiven Immunisierung) von verschiedenen Stellen aus gerichtet. Besonders berücksichtigt wurden in dieser Hinsicht die alten bekannten Wege der intravenösen, subkutanen und intraperitonealen Einverleibung. Über intramuskuläre Einführung und solche durch den Digestionstraktus von oben und von unten sind ebenfalls einige Erfahrungen gesammelt worden. Es ist eine nicht zu übersehende Tatsache, dass wir über den Verbleib, die Wirkungsdauer, die Wirkungskurve (Anstieg, Maximum, Abfall) des eingeführten Agens sogar bei einer Methode, wie die passive Immunisierung, die z. B. in Form der Diphtherieantitoxinbehandlung, eine ungeheure praktische Bedeutung erlangt hat, noch verhältnismässig wenig wissen. Es ist das Verdienst von Arbeiten, wie denjenigen von Tallquist (362) und Levin (207), hier die Grundlagen für ein rationelles Verfahren gefördert zu haben. Tallquist (362) ging von einer Beobachtung von Jörgensen und Madsen aus, wonach eine passive Immunisierung die Wirkung einer nachfolgenden Injektion des entsprechenden Toxins aufheben, d. h. den von diesem unter anderen Umständen unfehlbar ausgeübten Reiz zur Antitoxinproduktion hintanhalten kann. Es hemmt also der Zustand der passiven Immunität die Fähigkeit der aktiven Immunisierung; mit anderen Worten: es verhält sich der passiv immunisierte Organismus bei der Einführung von Antigen anders als der normale und anders auch als der aktiv immunisierte. Beide Arten von Antikörpern (passiv eingeführte und aktiv erzeugte) können also voneinander abweichende Eigenschaften haben. Er prüfte nun diese Verhältnisse des genaueren am Gang der Antitoxinbildung nach Einführung von Vibriolysin und untersuchte desgleichen den Antikörpergehalt des Blutes nach Einführung von Antivibriolysin. Man darf wohl annehmen, dass im grossen und ganzen seine Resultate typische, d. h. auch für andere Gifte und Gegengifte gültige sind, weil sie mit früheren und späteren ähnlichen Untersuchungen übereinstimmen. Immunisierte er aktiv mit Vibriolysin und zwar intraperitoneal, so bemerkte er das erste Auftreten von Antihämolysin etwa nach 2 Tagen; die Konzentration desselben im Blut erreichte ihr Maximum am 9.—11. Tage, und sank dann wieder, zuerst rasch, dann langsamer. Die subkutane Injektion war mit einer doppelt so langen Latenzzeit verbunden und der Höhepunkt der Antikörperproduktion traf etwas später ein. Wiederholte In-

jektionen verkürzten die Latenzzeit, erhöhten den Anstieg und liessen die Kurve des Antikörpergehalts langsamer abfallen. Bei intravenöser Einspritzung des Lysins erschien der Antikörper sehr spät (9.—10. Tag), vermehrte sich sehr rasch, erreichte die Akme am 19.—23. Tag und sank dann ähnlich wie bei den anderen Behandlungsweisen. Zum Studium der passiven Immunisierung benützte Tallquist einen Antikörper von homologem Serum (d. h. er behandelte Kaninchen mit Antivibriolysin von anderen Kaninchen) und beobachtete (in Übereinstimmung mit Behring), dass ein solcher sich länger im Blute hält als ein heterologer. Das Maximum bei subkutaner Injektion des fertigen Antikörpers war um den 3. Tag, und die Grösse des Injektionseffektes betrug nur etwa die Hälfte des mittelst intravenöser Gabe erreichbaren; hierzu kommt, dass bei der letzteren naturgemäss die höchste Wirkung fast momentan erfolgt. Die auch praktisches Interesse beanspruchende Frage, wie sich die aktive Antikörperproduktion bei gleichzeitiger Einführung fertiger Antikörper gestaltet, und welchen Effekt überhaupt die Kombination von aktiver und passiver Immunisierung hat, wurde in folgender Weise beantwortet: Bei gleichzeitiger intraperitonealer Einspritzung von Toxin und intravenöser von Immunserum kamen die Wirkungen beider Immunisierungsarten ungehemmt für sich zur Geltung. Manchmal liess sich eine Beschleunigung der aktiven Reaktion bei passiver, aber gleichzeitiger Immunisierung bemerken. Fand hingegen die Toxininjektion am vorher schon passiv geschützten Tiere statt, so war für sie kein Effekt nachweisbar (Ausnahme: nachfolgende intravenöse Injektion); das Kreisen fertig gelieferter Antikörper verhindert die aktive Produktion solcher. Erst wenn der Gehalt an „exogenen“ Immunkörpern im Blute auf einen gewissen Grad abgesunken war, liess sich wieder aktiv ein immunisatorischer Erfolg erzielen. Umgekehrt steigert die Einführung exogener Antikörper, wenn das Blut schon endogene durch aktive Immunisierung erworben hat, durch Summation den Effekt, aber nur anfänglich. Levin (207) hat in jüngster Zeit in ähnlichen Versuchen teilweise die gleichen Beobachtungen, insbesondere hinsichtlich der verschiedenen Erfolge bei verschiedener Applikationsweise und der Unterschiede zwischen homologem und heterologem Serum bei passiver Immunisierung erhalten. Er führte Koliagglutinin, Typhusagglutinin und Antivibriolysin ein. Dazu stellte er fest, dass die Ausscheidung dieser Körper bei wiederholten Injektionen nicht schneller erfolgt, dass nach intravenöser Injektion etwa 40—60% der eingeführten Antikörpermengen sofort verschwinden (bei heterologem Serum sogar mehr), dass hier aber die Wiederholung der Einspritzung eine Abnahme dieses primären Verlustes (an die Endothelien oder die Organe?) zur Folge hat. In Hinsicht auf das Mass dieses primären Verlustes zeigen sich übrigens grosse individuelle

Unterschiede bei Versuchstieren gleicher Rasse und gleichen Körpergewichts. In Übereinstimmung mit den Angaben von Tallquist und Levin sind die Untersuchungen von H. Smith (354) über die Resorption von Antikörpern aus der Bauchhöhle und aus dem subkutanen Bindegewebe.

Die Auswahl von Einfuhrwegen für Antigen und Antikörper in den Organismus ist sonst nicht gross. Vielleicht nicht genug gewürdigt ist die intramuskuläre Injektion. Levin (207) berichtet von ihr, dass sie der subkutanen Injektion in bezug auf die Höhe der erreichbaren Antikörperkonzentration im Blut überlegen sei, und dass auch die Menge, die bereits am ersten Tage ins Blut übertrete, wesentlich grösser als bei jener sei. Verbiete sich also aus irgend einem Grunde die intravenöse Injektion, die sich zwar durch unmittelbaren Erfolg auszeichne, aber die bekannten Gefahren in sich schliesse, und sei doch eine rasche Wirkung geboten, so empfehle es sich, die intramuskuläre Einspritzung zu wählen. — Dass die Ausbeute an Präzipitin bei subkutaner Inokulation des Antigens grösser ist als bei intraperitonealer, ist eine alte Erfahrung und wurde wieder von de Waele (370) und von Cantacuzène (53) betont. Die intracerebrale Injektion kann nicht Immunisierungszwecken dienen, sie ist nur (insbesondere für die Lehre von der Inkubation) von theoretischem Interesse und kann daher hier füglich übergangen werden. Über Immunisierung per os und per rectum wurden ziemlich zahlreiche Erfahrungen gesammelt; sie betreffen fast ausschliesslich die Möglichkeit einer aktiven Immunisation und widersprechen sich zum Teil, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass die Objekte (Versuchstiere und Antigene) meist verschieden waren. Es scheint aus ihnen auch hervorzugehen, dass nirgends sich die Probleme der lokalen Immunität und der Immunität durch humorale Stoffe so nahe berühren wie bei Einverleibung von Giften durch den Darmkanal. Ferner sind die quantitativen Verhältnisse und der zeitliche Ablauf gerade bei der stomachalen Vakzination besonders zu berücksichtigen. Unter Umständen ist für ein und dasselbe Gift eine Immunisierung per anum möglich, per os unmöglich, so nach Ishizaka (179) für das hämolytische Habuschlangengift. Nach Sternberg (358) hat die rektale Einführung von Diphtherietoxin keine Antitoxinproduktion zur Folge, ebensowenig erhält man bei Kaninchen durch anale Einspritzung von Pferde- und Rindereiweiss Präzipitine, wohl aber ist dies für Pferdeeiweiss beim Menschen der Fall. Agglutinine hingegen findet man beim Kaninchen nach rektaler Einspritzung von lebenden und getöteten Aufschwemmungen von Typhus- und Mäusetyphusbazillen. Nach Breton und Petit (48) sind rektale Injektionen mit virulenten Diphtheriebazillen gefährlicher als stomachale, beide lösten, auch mit abgeschwächten Erregern, die Bildung spezifischer Antikörper

aus. Fornario (13) gelang es ebenfalls, mit abgeschwächten Kulturen Meerschweinchen von Magen und Mastdarm aus zu immunisieren, sodass sie sogar gegen eine sonst tödliche subkutane Impfung geschützt waren. Vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus ist eine weitere Beobachtung Fornarios von besonderem Interesse: bei derart immunisierten Tieren hatte die subkutane nachfolgende Injektion eine starke entzündliche Veränderung am Darmtraktus zur Folge. Hier begegnen wir also einer durch Immunität (richtiger gesagt durch Allergie) bedingten geweblichen Reaktion. Shiga (352) gelang die Immunisierung von Kaninchen gegen Dysenterietoxin durch Fütterung mit abgetöteten Dysenteriekulturen, bei analogen Versuchen mit Paratyphus zeigten sich nebenbei auch Symptome lokaler Immunität. Ähnliches berichtet Chvostek (66): das Serum von Kaninchen nach Fütterung mit Dysenteriebazillen fand er nur zuweilen antitoxisch, nie agglutinierend. Auch Hida und Toyoda (170) konnten dabei keine Antistoffe im Blute nachweisen, sie fügten hinzu, dass nur dann agglutinierende und bakteriolytische Wirkung vorhanden war, wenn verdaute Bazillen in Kapseln an die Tiere verfüttert worden waren. Ein Fehlen von Agglutininen im Blute von per os immunisierten Tieren hatte auch F. Löffler (223) gesehen, er hatte Feldmäuse durch längere Verfütterung abgetöteter Mäusetyphusbazillen gegen diese immunisiert. Er glaubte für diesen Fall an eine reine Organimmunität; die Immunisation war durch subkutane oder intraperitoneale Injektion nicht erreichbar. Die Erzeugung von Präzipitinen durch Fütterung erreichten Cantacuzène (52) und später Bertarelli (27) mittelst Einführung von Pferdeserum, bezw. von Kuhmilch in den Magen von Kaninchen durch Sondierung. Letzterer sah nur bei grossen Mengen eingeführter Milch das Auftreten von Präzipitin. Von entsprechenden Vorkommnissen beim Menschen soll erst im Kapitel über die Präzipitine die Rede sein. Einer Immunisation per os würde auch schliesslich die sogenannte alimentäre Hämolyse Kellings (s. unten) gegen Hühnerblut bei Genuss roher Eier entsprechen.

Der Immunisierungsvorgang darf vielleicht, wie die Aviditätsstudien an Hämolysinen und Agglutininen von P. Th. Müller (267) zeigen, nicht etwa wie ein Sekretionsvorgang aufgefasst werden, bei dem infolge funktioneller Anpassung einer Drüse die Ausbeute nur quantitativ zunimmt, sondern Müller hat gezeigt, dass zwischen den im Anfange der Immunitätsreaktion vom Organismus gebildeten Antikörpern und denen aus späteren Perioden der Behandlungszeit qualitative Unterschiede bestehen. Es findet nämlich eine allmähliche Aviditätssteigerung der produzierten Antikörper statt. Sie äussert sich entweder in einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit mit dem Antigen oder in einer vermehrten Absorptionskraft für dieses. (Der Affinitätsgrad der

Partialantikörper wurde gemessen nach der Reaktionsgeschwindigkeit und nach dem mehr oder weniger vollständigen Masse der Bindung.)

Es kommt also nach Müller zur gleichzeitigen Anwesenheit von mehr oder minder aviden Antikörpern im Immunserum. Die weniger gierigen sind die älteren, aus der ersten Zeit der Behandlung stammenden. Der Verfasser spricht jedoch selbst die nicht unwahrscheinliche Vermutung aus, es könne die Avidität der ursprünglichen Immunkörper auch wieder nachlassen und dies der Grund für die Vereinigung avider und avidester Antikörper im Serum sein. Jedenfalls findet beim Mischen des Serums mit dem Antigen zuerst eine Bindung der letzteren statt. Ein folgender Absorptionsversuch erweist dann eine bedeutende Abnahme des Absorptionsquotienten (unter Absorptionsquotienten versteht der Autor das Verhältnis der von einer bestimmten Blutmenge tatsächlich absorbierten Menge von Ambozeptoren zur Gesamtmenge der Ambozeptoren, die den Blutkörperchen dargeboten werden). Müller vindiziert seinen Versuchen eine prinzipielle Bedeutung auch für die neuerdings (1905) wieder von Landsteiner und Reich angeschnittene Frage, ob die Affinitätsunterschiede zwischen normalen und immunisatorischen Serumstoffen nicht auf eine verschiedene Herkunft beider deuten, mit anderen Worten, ob nicht die Produktion der letzteren unabhängig von den ersteren ist und eine nicht präformierte Neubildung darstellt. Müller verneint diese Frage und stellt sich damit auf die Seite Ehrlichs, der von vornherein für eine genetische Verwandtschaft der beiden Arten Antikörper war.

Ob der Organismus imstande ist, beliebig viele Immunstoffe auf einmal zu produzieren, ist strittig. Michaelis hat (1905) zuerst von dem „Prinzip der Konkurrenz der Haptine“ gesprochen; er hat damals an dem Beispiel eines Eiweisspräzipitins gezeigt, dass ein Haptin ein gleichzeitig injiziertes zweites Haptin an der Entfaltung seiner Antigeneigenschaft hindern kann. Im selben Sinne äussert sich J. W. Fisher (109) für die Menge der Agglutinine, die bei gleichzeitiger Behandlung von Tieren mit mehreren Mikroorganismenarten erhalten wird. W. A. Schmidt (341) teilt mit, dass er bei Benützung von einem Gemisch von nativem und erhitztem (85—90°) Serum als Antigen ein schwach wirksames präzipitierendes Serum erhielt, als ob „das native und das 85°-Serum sich bei der Präzipitinbildung gegenseitig gehemmt“ hätten. Es wäre nicht unmöglich, dass nahe miteinander verwandte Antigene sich mehr Konkurrenz machten als sehr verschiedenartige. Aus eigener Erfahrung kann ich sagen, dass gleichzeitige Behandlung von Tieren mit Protozoen und Bakterien reichliche Antikörperproduktion für beide ergibt. So ist vielleicht auch der Widerspruch zu erklären, in dem sich die Resultate Brezinas (41) zu den eben genannten befinden. Brezina erklärt, dass die Versuchstiere bei Behandlung mit verschiedenen Arten von

Erythrozyten in der Regel gegen alle diese Antikörper bilden und zwar in gleicher oder grösserer Menge als die Kontrolltiere, die nur mit einer Blutart behandelt wurden. Hiermit stimmt auch, dass die mit einer Blutart vorbehandelten Tiere auf Einverleibung einer neuen Blutart nicht anders reagieren, als normale, nicht vorbehandelte Tiere. Die Injektion einer Blutart hatte bei Meerschweinchen fast immer eine Zunahme der lytischen Fähigkeit auch für andere Blutarten zur Folge, sogar die Lyse für Vogelblut wurde zuweilen durch Injektion von Säugetierblut gesteigert. Dass aber bei der Immunisierung von Meerschweinchen mit verschiedenen Blutarten die Steigerung der Wirkung für Kaninchenblut ausbleibt, spricht wohl wieder in gewisser Hinsicht für die oben gegebene Erklärung der Widersprüche in den Erfahrungen über die Konkurrenz der Antigene.

2. Quellen und Bedingungen der Antikörperproduktion.

Bekanntlich wird die örtliche Entstehung der bakteriolytischen Antikörper in die lymphoiden Organe, die der cytolytischen in die makrophagenreichen Gewebe, die der Präzipitine in die Leukozyten oder Gefässendothelien verlegt. Die Hauptstütze für diese Annahme wird darin gesehen, dass in den Extrakten der genannten Zellen und Gewebe die betreffenden spezifischen Stoffe früher als in den zirkulierenden Säften angetroffen werden. Cantacuzène (54) hat neuerdings darauf aufmerksam gemacht, das auch die Organe nichtbehandelter, normaler Tiere kleine Mengen von wirksamen Körpern enthalten, hierdurch könne eine Spezifität vorgetäuscht werden. Jedoch kommt auch er zum Schlusse, dass die Bildungsstätte der immunisatorisch erzeugten Antikörper in den lymphoiden Organen zu sehen ist. Damit stimmt überein, dass Benjamin und Sluka (24) nach Bestrahlung mit Röntgenstrahlen und wohl infolge der hierdurch bewirkten Schädigung des leukoblastischen Systems ein auffallend langsames Verschwinden injizierten artfremden Eiweisses aus der Blutbahn und ein Fehlen, zum mindesten eine Hemmung der Präzipitinbildung gesehen haben. Die der Injektion nachfolgende Bestrahluug nach 4 Tagen hatte hingegen keinen Einfluss. Biagi (32) zeigte aber, dass die Entfernung der Milz keinen Einfluss auf die Bildung hämolytischer, bakterizider und agglutinierender Substanzen hat. Aus den Arbeiten von Gruber uud Futaki (158, 159) über die milzbrandfeindlichen Stoffe, auf die hier, weil es sich nicht um immunisatorisch erzeugte, spezifische Stoffe handelt, nicht näher eingegangen werden kann, ergibt sich die Warnung, unsere Vorstellungen über die Herkunft wirksamer Serumsäfte nicht zu schematisieren. Erst kürzlich hat auch Heim (166) den Nachweis erbracht, dass jedenfalls weite Gebiete des Zellenstaates schutzstoffhaltig sind; allerdings ist der Schluss, dass

die gleichen Gebiete auch die Quellen der Schutzstoffe sind, nicht gestattet. In diesem Zusammenhang sei auch darauf verwiesen, dass jedenfalls gewisse Produkte des Organismus unter normalen Umständen bei der Immunisation keinen Anteil an den spezifisch gebildeten Immunstoffen erhalten. In Übereinstimmung mit früheren Autoren haben dies auch Possek (306) und Benedetti (23) für das Kammerwasser und den Glaskörper mitgeteilt. Nur auf Reizung des Auges gehen Lysine, Agglutinine und Präzipitine in diese über.

Über die phylogenetische Entstehung der wirksamen Serumstoffe liegen wenig neue Angaben vor, wenn wir von den gut studierten Verhältnissen beim Komplement absehen. Auf diese soll erst später eingegangen werden. Moro (264) hat, frühere Autoren bestätigend, in Fötalseren vom Menschen neben Komplementarmut auch einen Mangel an den später vorhandenen natürlichen hämolytischen Zwischenkörpern (z. B. für Hammelblut) festgestellt. L. Moll (255) hat gezeigt, dass der jugendliche Organismus zur Bildung von Immunkörpern überhaupt weniger befähigt ist als der erwachsene, Schkarnin (349), dass subkutane Injektionen von Kuhmilch bis zur 6. Woche bei jungen Kaninchen keine Präzipitinbildung zur Folge hat. Wohl aber ist dies der Fall, wenn sie gleich nach Geburt Kuhmilch per os bekommen. M. Rywosch (319) studierte die ontogenetische Entstehung von Normalhämolysinen am Hühnchen, welches Objekt sich gegenüber den durch die Plazenta ernährten Säugetierföten durch die Unabhängigkeit vom mütterlichen Organismus während seiner Embryonalperiode empfahl. Sie fand sowoh einen Mangel an Komplement, als auch einen solchen an Ambozeptoren für das Kaninchenblut (welches vom Serum des erwachsenen Huhnes gelöst wird). Der Mangel wird auf die fehlende Funktion von Milz, Knochenmark und lymphatischen Apparaten zurückgeführt.

Die Antikörperproduktion des Organismus erweist sich als abhängig von willkürlich gewählten nicht spezifischen Eingriffen. Trommsdorff (366) hat die Immunstoffbildung durch kleine Alkoholdosen, durch kurzdauernde körperliche Anstrengung erhöht, durch Hunger, längere Alkoholgaben, Ermüdung beeinträchtigt gesehen; Lissauer (221) hat sie durch Abkühlung in ungünstigem, durch Eintauchen der Versuchstiere in Wasser von 43—49° C in günstigem Sinne beeinflusst und bringt diese Resultate mit der Frage der Erkältungskrankheiten, der Disposition und der des Fiebers in Verbindung. Lüdke (229) will nicht nur durch Wärmezufuhr, sondern auch durch Mittel, die das Wärmezentrum erregen und durch chemische Substanzen, die die Eigenwärme erhöhen, die Antikörperbildung beschleunigt und gesteigert haben; auch er schliesst daraus auf eine heilsame Wirkung des Fiebers. Ebenso haben Rolly und Meltzer (315) sich mit dem Einfluss der mit dem Fieber verbundenen

Temperatursteigerung auf die Entstehung von Agglutininen und Bakteriolysinen beschäftigt und eine Begünstigung dieser gefunden. Im Wärmekasten erhitzte Tiere zeigten aber gegenüber einmaligen Infektionen keine erhöhte Widerstandsfähigkeit. Gegenüber wiederholten, aber untertödlichen Dosen erwiesen sie sich resistenter als nicht erwärmte Kontrolltiere. Von mehreren Autoren wurde die Frage einer nicht spezifischen Steigerung der Immunstoffe durch chemische Mittel geprüft. Nach Moro (264) haben Kochsalzinfusionen oft eine Erhöhung der natürlichen hämolytischen Fähigkeiten des menschlichen Serums zur Folge. In einem Stadium, in dem die Konzentration der bakteriziden und agglutinierenden Serumstoffe im Blut von typhusimmunen Kaninchen bereits abnahm, konnte Fukuhara (140) einen Wiederanstieg derselben durch mässige Abkühlung und Erwärmung, durch subkutane Injektionen von Alkohol oder Organextrakten (Hundemilz und -leber) hervorrufen. Collins (71) gelang dasselbe mittelst Fermenten, Lezithin, Albumosen und phosphor- und schwefelhaltigen anorganischen Verbindungen. Alkohol und Adrenalin hemmen nach Leva (205) die Antikörperbildung nicht, wohl aber Nikotin, und Nikotin soll auch die blutbildenden Zellen schädigen. In Bestätigung früherer Angaben von Abbot und Bergey (1902), P. Th. Müller, Friedberger (1904) und obiger Beobachtungen von Trommsdorff (366) sah Laitinen (195) durch fortgesetzte Alkoholgaben eine Verminderung nicht nur des Komplements, sondern auch der spezifischen hämolytischen Rezeptoren; gleichzeitig wurde noch eine Resistenzverminderung der Erythrozyten gegenüber Normalhämolysinen festgestellt. Schliesslich hat Sacerdotti (320, 321) gezeigt, dass der Ersatz der hämolytischen Kraft des Blutserums, geprüft an den normalen Lysinen des Hundeserums für Kaninchenblut, nach Anämie durch Aderlass sehr rasch erfolgt, ja dass sogar eine Steigerung jener sich bemerkbar macht; sie hält noch an, wenn Blutbild und Hämoglobingehalt bereits wieder zur Norm zurückgekehrt sind. Am meisten Interesse würden diejenigen Fälle von nicht spezifischer Beeinflussung der Antikörperproduktion verdienen, in denen es gelänge, in den chemischen Mechanismus dieser Einwirkung etwas tiefer zu blicken. Ein solcher Fall scheint übrigens in den Beobachtungen von André Mayer und G. Schaeffer (241) vorzuliegen: Normales Kaninchenserum besitzt nur ausnahmsweise natürliches Präzipitin gegen Eieralbumin; nach mehrtägigem Hunger und nach Vergiftung mit Chloroformöl findet man dagegen solches im Kaninchenserum. Von der Idee ausgehend, dass Präzipitine auf autolytische Produkte zurückzuführen sein könnten, und weil bei der Autolyse Fettsäuren eine Rolle spielen, injizierten sie solche, sowie auch deren Ester und Seifen und erhielten wirklich Präzipitin gegen Ovalbumin; dasselbe soll sich von demjenigen nicht unterschieden haben,

das man bei Immunisierung mit Eiereiweiss erhält. Es erscheint übrigens recht fraglich, ob es sich hier um eine biologische Reaktion handelt, die nur verständlich wäre bei einer Rezeptorengemeinschaft zwischen den beiden „antigen“wirkenden Substanzen.

3. Natur der Immunkörper und ihrer spezifischen Reaktionen.

Über das Wesen der Immunkörperreaktionen sind die Meinungen noch immer in dieselben Heerlager geschieden, wie zur Zeit des letzten Berichtes über die Cytotoxinforschung durch H. Sachs. Man kann auch sagen, dass wenig prinzipiell Neues von den verschiedenen Seiten beigebracht worden ist. Wir können auch nicht auf die Einzelheiten des Streites eingehen, indem hier weder der Ort ist, sie ausführlich zu behandeln, noch auch die Vertiefung in die Disziplinen der physikalischen und speziell der Kolloidchemie Sache des Pathologen ist. Soweit also nicht in den späteren Kapiteln die Streitpunkte über die Natur der einzelnen Reaktionsprodukte und -vorgänge (wie Hämolyse, Agglutination usw.) berührt werden müssen, mögen hier nur in Umrissen die Hauptmeinungen jenes Streites wiedergegeben werden, wie sie sich heute darstellen. Ehrlich hat (92), obwohl Partei, erst kürzlich in objektiver Weise den Stand der Frage besprochen. Auch Arrhenius hat vor nicht langer Zeit seine Meinungen und Versuche zusammengefasst (5). Er bleibt auf dem Standpunkte, dass die Gleichung von Guldberg und Waage sich in allen untersuchten Fällen der Neutralisation von Giften durch Antitoxine bewährt hat und führt dies für die ganze Reihe der bekannten Immunkörperreaktionen des Näheren aus. Das Massenwirkungsgesetz beherrscht nach ihm auch die Reaktionen zwischen Komplement und Ambozeptor. Arrhennius glaubt, mit der Annahme aufgeräumt zu haben, „dass die in der Biochemie untersuchten Reaktionen so ausserordentlich kompliziert sind, dass man sich unmöglich vorstellen könne, dass sie allgemeinen einfachen physiko-chemischen Gesetzen gehorchten“. Er gibt aber der Ehrlichschen Schule zu, dass durch die von ihm und Madsen inaugurierte Behandlung des Gegenstandes die eigentliche biologische Seite des Problems nicht gefördert wird und eine Reihe von Phänomenen, wie die Antikörperproduktionen und die Spezifität der Reaktionen keine Erklärung erfährt. Er meint jedoch, dass diese physiologischen Probleme keine befriedigenden Lösungen werden finden können, bevor nicht die einfachere chemische Seite aufgeklärt sei. In ihrer Spezifität erinnerten die Antikörper an das Verhalten anorganischer Kolloide, welche nur (oder hauptsächlich) entgegengesetzt geladene Kolloide ausfällen. Jedoch habe sich, meint Arrhenius nun andererseits gegen die Anhänger der Theorie von der

kolloidalen Natur der Antikörper, die Kolloidtheorie sonst „von geringem Nutzen“ erwiesen.

Ehrlich hebt gegenüber Arrhenius zunächst hervor, dass die auf Grund des Massenwirkungsgesetzes zu berechnenden Formeln in der Regel doch nur in einem Teil des Reaktionsverlaufs mit den beobachteten Werten übereinstimmen. Er leugnet aber nicht die Mitwirkung des Massenwirkungsgesetzes und bestreitet bezüglich der von Arrhenius und Madsen behaupteten Reversibilität der sich zwischen Antigen und Antikörper abspielenden Reaktionen nur, dass sie eine vollkommene sei. Auch Ehrlich wendet sich gegen die Auffassung, dass zwischen dem Wesen der Immunkörperreaktionen und den Wirkungen kolloidaler Stoffe mehr als nur Analogien bestünden, und selbst Fachgelehrte der physikalischen Chemie, so Weigert (382), vermögen nicht die Übertragung der einfachen Gesetze der Statik und Kinetik auf die Immunitätsreaktionen als überzeugend anzusehen. Als Vertreter der gegenteiligen Meinung sind wiederum Biltz (34) und Bürgi (48) hervorgetreten: bei der Agglutination wenigstens handele es sich um Adsorption eines gelösten Kolloids (Agglutinin) durch ein festes Kolloid (Bakterienleib) und dasselbe gelte wahrscheinlich für die Aufnahme des hämolytischen Ambozeptors durch die Erythrozyten. Es sei deshalb die nächste Aufgabe, im Serum diese organischen Kolloide durch anorganische zu ersetzen, eine Forschungsrichtung, die schon vor Jahren durch Landsteiner in Angriff genommen worden ist. Einen neuen Weg hat jetzt Landsteiner mit Pauli (199) in dieser Richtung durch das Studium der elektrischen Wanderung der Immunstoffe beschritten.

Auf die Analogien, welche gewissen Fermentwirkungen (Enterokinase und Trypsin) mit der Wirkungsweise der komplexen Cytotoxine haben, und die vor allem in der Notwendigkeit des Zusammenwirkens zweier an sich inaktiven Komponenten bestehen, hat schon Sachs (S. 535 Anmerkung) in seinem letzten Berichte hingewiesen. Eine weitere höchst interessante solche Analogie hat sich bei den neuesten Studien von Ed. Buchner (mit Fr. Klatte) [47] über den Hefepresssaft ergeben und sei daher kurz berührt. Hefepressaft verliert durch Kochen seine Wirksamkeit, er wird unfähig zur Gärung; die Zymase erträgt nämlich, wie andere Fermente, die Siedehitze nicht. Der gekochte Hefepresssaft („Kochsaft“) kann aber rohen Hefepresssaft, der erschöpft ist, wieder regenerieren. Es besteht also das gärungserregende Agens im Hefepresssaft aus 2 Substanzen, der durch Kochen zerstörbaren Zymase und einem thermostabilen „Ko-Enzym“. Letzteres wird bei der Gärung durch rohen Saft allmählich verbraucht und kann durch Zusatz von ko-enzym-haltigem, aber zymasefreien Kochsaft wieder ersetzt werden. So wie Ko-enzym wirken auch verschiedene organische Phosphorver-

bindungen (z. B. Lezithin und glyzerinphosphorsaures Natron). Das Koenzym wird durch Lipasen zerstört! Wir sehen auf Schritt und Tritt Anklänge an die Lehre von den Hämolysinen!

Bevor wir dieses Kapitel über „Immunisierung und deren Produkte im allgemeinen“ verlassen, seien noch kurz die verschiedenen Anschauungen über das Verhältnis der im Serum natürlich vorgebildeten spezifisch wirkenden Stoffe zu den immunisatorisch erzeugten Körpern berührt. Wir haben auf diese Frage schon gelegentlich der Mitteilung der Versuche von P. Th. Müller hingewiesen. Entgegen den bisherigen Anschauungen hatten schon 1905 Landsteiner und Reich die Identität beider Arten von Serumstoffen auf Grund der von ihnen festgestellten Unterschiede zwischen beiden angezweifelt. Sie hatten gefunden, dass die Verbindungen der Immunagglutinine schwerer durch Erwärmen spaltbar seien als die Verbindungen der Normalagglutinine, und dass die Kurven des Agglutinationseffekts für beide Fälle deutlich voneinander abweichen. In einer neueren Arbeit (202) haben dieselben Autoren weitere unterschiedliche Befunde an den beiden Immunkörperarten erhoben: erstens fanden sie Differenzen in der Absorption durch Eiweissarten; so wurden die Hämagglutinine der normalen Sera beträchtlich leichter von Kasein aufgenommen als die gleichgerichteten Agglutinine der Immunseren. Zweitens ergab sich eine verschiedene Empfindlichkeit gegenüber Erhitzung: die Immunagglutinine sind erheblich hitzebeständiger als die Normalagglutinine. Schliesslich machen sie noch auf den verschiedenen Grad der Spezifität der Normal- und Immunagglutinine aufmerksam. Durch die Immunisierung nimmt die Spezifität der Agglutination stark zu. Das Immunserum reagiert zwar auch mit einer Anzahl anderer Blutarten (ausser derjenigen, die als Antigen gedient hat), aber die Abstufung der Affinitäten ist eine ganz andere als bei dem Normalagglutinin enthaltenden Serum. Bei dem letzteren ist die Spezifität eine derartig geringe, dass bei der Agglutination von Blutkörperchen aus diesem Serum selbst Substanzen aufgenommen werden, die eine „allerdings geringe“ Agglutinationswirkung auf Bakterien ausüben. Jedenfalls absorbiere jede Blutart aus dem normalen Serum Agglutinine, die in nicht geringem Grade auf sehr viele, bei genügender Konzentration auf die allermeisten Blutarten wirken. Es können also im normalen Blute keine Stoffe von irgend beträchtlicher Spezifität vorhanden sein. Immunisiert man nun ein Tier, welches eine bestimmte Blutart durch ein Serum agglutiniert, mit dieser Blutart, so ergibt sich, wie dies auch Brezina (42) gleichzeitig, früher (1903) schon Posselt und Sagasser gezeigt haben, dass das Immunserum nicht nur für die antigene Blutart, sondern in gewissem Grade auch für andere wirksamer wird. Jedoch eilt sozusagen die Wirkung für die antigene Blutart bei

der Immunisierung weit voraus. Aus allen diesen Gründen schliessen Landsteiner und Reich, dass die Immunantikörper beim Immunisierungsprozess neu entstehen und nicht einer einfachen Vermehrung der im Normalorganismus vorgebildeten ihr Dasein verdanken. Sie geben aber zu, dass sie nach Beschaffenheit und Entstehung mit den normalen Stoffen wahrscheinlich Verwandtschaft haben. Betrachtet man sich die Gründe genau, die von Landsteiner und Reich für die Trennung beider Antikörperarten beigebracht werden, so ist streng genommen kein einziger, am ehesten noch der von der verschiedenen Spezifität genügend stichhaltig; und auch dieser erleidet durch jene oben mitgeteilten Studien P. Th. Müllers einen sehr harten Stoss, weil darin der Nachweis erbracht ist, dass auch unter den Produkten ein und derselben Immunisationsperiode grosse Unterschiede in bezug auf den Affinitätsgrad zum Antigen, genauer in bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit und das Mass der Bindung vorhanden sind[1]). Es ist also verfrüht, in diesem Punkte sich von den Ehrlichschen Vorstellungen zu entfernen oder gar zu versuchen, auf Grund dieser ungenügend gestützten Anschauungen neue Theorien über die Entstehung von Antikörpern einzuführen. Die Feststellungen Landsteiners und Reichs sind aber an sich wertvoll genug und daneben sind von ihnen daraus sonst bemerkenswerte Schlüsse gezogen worden, so die, dass die den Immunantikörpern eigentümliche höhere Affinität (schwerere Zerlegbarkeit ihrer Verbindung, grössere Reaktionsgeschwindigkeit) den Schutzeffekt des Serums wohl sehr zu steigern vermag, und dass andererseits vermutlich die von ihnen festgestellte Abnahme der Verbindungsfähigkeit der Immunstoffe mit Eiweisskörpern kausal mit ihrer hochgradigen Spezifität zusammenhängt.

Nur kurz sei auf ein von Nicolle (278) entworfenes Schema hingewiesen, welches das Wesen der verschiedenen Immunisationsprodukte zu erläutern sucht und vielleicht einigen didaktischen Wert hat. Er unterscheidet für die drei Hauptarten von Antigenen, nämlich für Zellen, für ungeformtes Eiweiss und drittens für lösliche Gifte je zwei Sorten von Antikörpern: einmal solche, welche in Form einer Kondensation auf das Antigen wirken, andererseits solche, die das Antigen auflösen. Es ergibt sich so folgende Formel:

I. Antikörper gegen zelliges Material

1. Cytokoaguline (Agglutinine); Wirkung: Kondensation, Lähmung, Haufenbildung.

---

1) Mit Recht weist auch Sachs (323, S. 573) darauf hin, dass zur Beurteilung der Bindungsenergie normaler Ambozeptoren berücksichtigt werden muss, dass die immunisatorisch erzeugten nach ihrer Genese gewissermassen eine Auslese der avidesten cytophilen Gruppen darstellen.

2. Cytolysine: Auflösung der Zellen; Freimachung ihrer Gifte (Endotoxine).

II. Antikörper gegen ungeformtes Eiweiss
1. Präzipitine = Albuminokoaguline: Kondensation, Fällung.
2. Albuminolysine (Freimachen von Endotoxinen).

III. Antikörper gegen lösliche Gifte
1. Toxinokoaguline (Reaktion nicht sichtbar). Die Analogie mit I und II 1 ist hypothetisch.
2. Toxinolysine (setzen Toxine in Freiheit).

Anhang: Antikörperübertragung von Mutter auf Kind.

Zu dem vorigen Kapitel würden eigentlich noch einige Punkte gehören, welche vermögen, in irgend einer Hinsicht Licht auf die Natur der Immunsubstanzen zu werfen, so z. B. ihre Durchgängigkeit durch tierische tote Membranen, durch lebende Schleimhäute, ihre Beeinflussung durch Änderung des Salzgehaltes des Mediums, ihre Wirkungsweise im Organismus. Es wird sich jedoch empfehlen, diese Punkte in den den einzelnen bei den Immunitätsreaktionen tätigen Körpern gewidmeten Kapiteln zu besprechen. Nur eine für alle mehr gleichmässig prinzipielle und auch praktisch wichtige Frage, die nämlich der Antikörperübertragung von Mutter auf Kind, möge hier schon erörtert werden.

Diese Aufgabe ist wesentlich erleichtert durch ein ausgezeichnetes, fast die gesamte bisherige Literatur über diesen Gegenstand nicht nur berücksichtigendes, sondern kritisch durcharbeitendes, auf die Quellen gehendes Referat von Pfaundler (296). Sie bedeutet in dieser von verworrenen Vorstellungen, ungenauen Technizismen, unpräzisen Fragestellungen und falschen Auslegungen wimmelnden Frage ein grosses Reinemachen. Bei dieser Sichtung stellte sich nun heraus, dass wir über das Problem der Antikörperübertragung von den Eltern auf das Kind noch recht wenig Positives wissen. Es spielen hier eine Menge von Unterfragen mit, die der Beantwortung noch harren. Es ist z. B. noch nicht bekannt, von welcher Periode seines intrauterinen Aufenthaltes ab der Fötus imstande ist, auf ein Antigen mit einer Antikörperproduktion zu reagieren. Wir wissen nur, dass er in späteren Stadien seiner Entwickelung dazu befähigt ist.

Diese Frage schliesst die andere in sich, ob durch die Plazenta für einen bestimmten Fall jeweils das Antigen (bei aktiver Immunisation der Mutter) oder der fertige Antikörper (matern gebildet oder der Mutter durch passive Immunisierung beigebracht) übergeht. Nach unseren bisherigen Kenntnissen scheint es, als ob bei nicht insuffizienter Plazenta kein Übergang von Antigen stattfinden könnte. Eine weitere Möglich-

keit ist nach Pfaundler die, dass das Antigen schon eventuell in der fötalen Seite der Plazenta verarbeitet wurde; auch dann würde man ja im Blute des Fötus kein Antigen entdecken können. Als Gesamtresultat der bisherigen Erfahrungen gibt Pfaundler an: Die Übertragung künstlicher Antikörper kommt vor und zwar für Antitoxine, Agglutinine, Lysine und Präzipitine. Jedoch müssen für die positiven Fälle (die einer Kritik in bezug auf ihre Methodik standhalten) besondere Verhältnisse angenommen werden; denn eine physiologische Leistung der Plazenta liege dabei nicht vor. Was andererseits die Übertragung natürlicher Antikörper anlangt, so sei sie sicher ebenfalls keine physiologische Einrichtung; eine Übertragung ist überhaupt in keinem Fall mit Sicherheit erwiesen. Von der Übertragung durch Säugung lässt sich sagen, dass nur ganz vereinzelte einwandfreie Fälle (Ehrlich, Römer) von Übertragung passiver und aktiver Immunität durch Säugung in den ersten Lebenstagen vorkommen; ein gesetzmässiges Vorkommen liegt keinesfalls vor; die Aufnahme der Antikörper in das Blut des Neugeborenen bleibt sogar dann aus, wenn deren Ausscheidung in die Milch nachgewiesen werden kann. Mit dieser letzteren Regel stimmt auch eine neuere Angabe von Bamberg und Brugsch (9) überein: In Milch und Serum einer frisch entbundenen Typhuskranken fanden sie Agglutinine, das Serum des neugeborenen Kindes agglutinierte weder vor noch nach dem Anlegen an die Brust. Von den Hämatropinen (die streng genommen, nicht hierher gehören) behauptet Sohma (355), dass sie nicht durch die Plazenta auf die Frucht übergehen, wohl aber in die Milch ausgeschieden werden. Levin (207) immunisierte eine Ziege nach der Geburt eines Zickleins passiv mit Vibrioantilysin; die Milch zeigte darauf keinen Gehalt an Antilysin, auch nicht das Blut des jungen Tieres. Kurzdauernde Immunität gegen Piroplasmose soll nach Kleine und Möllers (185) durch Hundemütter plazentar übertragbar, eine passive Immunisierung durch Säugung in schwachem Masse möglich sein. Über die intrauterine Erwerbung von Immunität gegen Wut hat Konradi (189) neuerdings Angaben gemacht. Jedoch gehören sie nicht hierher, da es sich hierbei nicht um die Bildung humoraler Antikörper handelt.

III. Über das Komplement.

1. Zur Physiologie des Komplements.

Der Gehalt an Komplement im Blutserum erwachsener Menschen ist nur geringen Schwankungen unterworfen (Moro 264). Diese Tatsache war für Tiere bereits bekannt. Schon der menschliche Fötus

zeigt in seinem Blutserum eine dem Erwachsenen fast gleiche Komplementmenge; eine unbeträchtliche Abnahme erfolgt bald nach der Geburt (Moro [264], Lüdke [228]); unter normalen Verhältnissen erreicht aber der Neugeborene die Werte des Erwachsenen nach Moro schon am 4. bis 5. Lebenstag, nach Lüdke in den ersten Wochen. Das Serum neugeborener Meerschweinchen ist in den ersten Lebenstagen dagegen viel komplementärmer als das Serum erwachsener Tiere, erreicht aber den Vollwert schon nach 6—9 Tagen; vielleicht hängt dies nach Moro (264) mit dem Abschluss jener Lebensperiode der jungen Tiere zusammen, die man als die Zeit der extrauterinen Abhängigkeit bezeichnen kann. Im embryonalen Hühnerblut fand Rywosch (319) keine Komplemente.

Die Normalwerte sind für verschiedene erwachsene Menschen verschieden; Moro (264) sah hohe Werte bei sporttreibenden Menschen und eine Bereicherung des Blutes an Komplement bei Aufenthalt im Gebirge und an der See. Bei diesen und den noch anzuführenden, für pathologische Fälle geltenden Bestimmungen des Komplementgehaltes bedienten sich Moro (263 ff) und Lüdke (228) hämolytischer Systeme. Da beide Autoren übereinstimmend gefunden haben, dass die für eine bestimmte Blutkörperchenart (z. B. Hammelblut) in menschlichen Seren vorhandene Menge an normalen hämolytischen Ambozeptoren sowohl bei Gesunden wie bei Kranken nur ganz unerheblich variiert, und dass die Schwankungen der beiden Komponenten des Serums (Komplement und Ambozeptor) jedenfalls voneinander ganz unabhängig sind, so war es gestattet, ein solches hämolytisches System mit irgend einem spezifischen Ambozeptor als Reagens für die Bestimmung des Komplementgehaltes zu benutzen. Die Benutzung der hämolytischen Wirkung auf nur eine Blutart (Hammelblutkörperchen nach Moro 263) als Indikator hat ihre Gefahren in sich. Da inaktiviertes Hammelblutimmunserum die Hammelerythrozyten für menschliches Komplement nicht genügend zu sensibilisieren vermag, so war die beste Methode diejenige, wie sie Moro (263) als „Alexinprobe" später empfahl, nämlich inaktiviertes Serum vom gesunden Menschen mit bekanntem hämolytischem Zwischenkörpergehalt als Ambozeptor zu benutzen und mit dem auf Komplement auszuwertenden Menschenserum auf Hammelblut einwirken zu lassen. Es findet dabei allerdings eine Addition von hämolytischen Ambozeptoren des letzteren zu den Ambozeptoren des inaktivierten Testserums statt. Ist aber der hämolytische Blankwert, d. h. die einfache hämolytische Kraft der beiden Sera bekannt, so lässt sich gegen diese „Alexinprobe" nicht viel einwenden. Es scheint übrigens, als ob auch die einfacheren Verfahren, wie sie Moro (263) zuerst und Lüdke (228) angewandt haben, bei konsequenter, vorsichtiger Versuchsordnung

brauchbare Resultate geben. Sie beruhen darauf, dass Blutkörperchen mit spezifischem inaktiviertem Immunserum beladen und dann mit aktivem menschlichem Serum zusammengebracht werden. Die Misslichkeiten einer derartigen Komplementbestimmung, die besonders in der gleichzeitigen Anwendung normaler und künstlicher Ambozeptoren beruhte, haben die Autoren selbst erkannt und erörtert. Über eine andere Methode der Komplementbestimmung im menschlichen Blute siehe Seite 54.

Die Werte, welche Moro und Lüdke erhielten, sind folgende. Wenn Moro zu inaktiviertem menschlichem Serum, dessen hämolytischer Blankwert im aktiven Zustande vorher bestimmt war, fallende Mengen aktiven Serums von gesunden anderen Individuen hinzufügte, so trat gewöhnlich etwa bei Zusatz von 0,009 ccm des komplementhaltigen Serums Lösung ein. Lüdke benützte das System Rinderblut, inaktives Antirinderblut-Kaninchenserum, menschliches Komplement (das menschliche Serum löst Rinderblut an und für sich nur in grossen Dosen); die komplette Lyse erfolgte hier bei einem Zusatz von 0,04 ccm komplementhaltigen Menschenserums. Für die Verwertbarkeit der ursprünglichen Moroschen und der Lüdkeschen Methode spricht auch der auf die gleiche Weise von Gay (144) erhobene Befund, dass die Komplementgehalte der verschiedenen Blute bei Vergleich von hämolytischem und bakterizidem Versuch die gleichen Differenzen zeigen. Mit diesen Methoden sind auch die weiter unten zu besprechenden abweichenden Befunde von pathologischen Fällen erhoben. Von den Vorsichtsmassregeln, die die gleichmässige Bewertung des Komplementgehaltes von seiten der Serumgewinnung usw. erheischt, soll ebenfalls erst später — in dem Abschnitt über die Technik — die Rede sein.

Die Frage nach der Herkunft der Komplemente ist immer noch keineswegs entschieden, ebensowenig trotz mancher Bemühungen die damit eng verknüpfte Frage, ob die Komplemente (das Alexin) im strömenden Blute präexistieren. Sachs hatte den Stand dieser Streitfrage im letzten Bericht (Seite 606 und 607) dahin zusammengefasst, dass mannigfache Befunde dafür sprechen, dass die Komplemente frei im Plasma zirkulieren, und dass sie, gleichgültig ob sie ein Produkt einer Sekretion, oder eines Zellzerfalls sind, wohl sicher von Zellen abstammen, wobei ausser in den Leukozyten auch in anderen Zellen des Organismus ihre Quellen zu suchen seien. Den letzteren Punkt führt Moro (264) weiter aus: er ist der Meinung, dass alle Körperzellen Komplement liefern und insbesondere bei ihrem Zerfall die Säfte mit solchem bereichern. Dieser Zerfall bedeutet unter Umständen ein letztes Aufgebot an Wehrkräften und so wirke der Tod der Einzelzelle zum Heile des Gesamtorganismus; hiermit stimme der hohe Komple-

mentgehalt überein, der die kachektischen Zustände oft auszeichne. Mit dem Problem der Komplementproduktion durch Leukozyten haben sich neuerdings Neufeld (275), Lüdke (228) und R. Schneider (343) beschäftigt. Die Versuche Wassermanns und anderer Autoren, denen es gelang, durch Injektion von Leukozyten Antikomplemente zu erzeugen, dürfen nach Neufeld nicht mehr in dem Sinne gedeutet werden, dass sie für eine Herkunft der Komplemente aus Leukozyten sprechen, seitdem Gay, Moreschi u. a. den bekannten Nachweis geliefert haben, dass die Injektion von Eiweissstoffen, auch gelösten, des Körpers überhaupt die Entstehung komplementbindender Antikörper veranlassen. Derselbe Einwand wurde schon von Sachs im letzten Berichte erhoben. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen von M. Gruber (1903) wies Neufeld weiter nach, dass Leukozyten sicher kein hämolytisches Komplement absondern. Seine Argumentation zur Stütze der hier nicht weiter zu beschreibenden Versuche ist die, dass es ja gelinge, die Leukozyten sehr lange unter den bekannten Bedingungen in bezug auf ihre übrigen biologischen Eigenschaften funktionsfähig zu erhalten, es somit nicht wahrscheinlich sei, dass sie in vitro gerade allein die — hypothetische — Komplementsekretion einstellten. Eine solche sei aber unter keinen Umständen nachzuweisen. Dass andererseits in den Leukozyten Komplemente vorhanden sind, glaubt Neufeld durch folgenden Versuch ausschliessen zu können: er liess sensibilisierte Blutkörperchen von Leukozyten phagozytieren und hat dabei niemals eine schnelle Auflösung zu Schatten in deren Inneren gesehen. Er schliesst also, dass die Leukozyten Komplemente weder ausscheiden, noch enthalten. Lüdkes (228) Anstrengungen, durch möglichst schonende Behandlung aus den Leukozyten komplementhaltige Extrakte zu gewinnen, schlugen fehl. Damit nicht zu verwechseln sind die bakteriziden Stoffe, die auch er z. B. für Koli, aus künstlichen pleuralen Eiterungen auszog. Der Komplementgehalt pathologischer Ergüsse schwankte nach Lüdke (225) in Übereinstimmung mit Marshall (1905) bedeutend. Desgleichen stellte R. Schneider Kochsalzdigeste aus Leukozyten von verschiedenen Tieren her, ohne je an ihnen hämolytisches Vermögen gegen normale oder sensibilisierte Erythrozyten zu bemerken, hingegen sah er ebenfalls bakterizide Wirkungen. Dies war besonders der Fall, wenn die noch lebenden (fresstüchtigen) Leukozyten mit serumhaltiger Salzlösung versetzt wurden. Solche Extrakte übertrafen, ohne dabei die geringste hämolytische Wirkung auszuüben, das Serum oft um das 10fache an bakterizider Wirkung. Er gab diesen thermostabilen Leukozytenstoffen, um sie vom Alexin zu unterscheiden, den Namen „Leukine“. Schneider hat auch (344) die Frage nach der Präexistenz des Alexins im zirkulierenden Blut mit Hilfe der Untersuchung besonders bereiteter Plasmen wieder

in Angriff genommen. Die Metschnikoffsche Schule war ja bei ihrer alten Behauptung geblieben, dass das Alexin ein Produkt der Leukozyten sei und bei der Gerinnung durch ihr Absterben entstehe. Es kam also darauf an, Plasmen unter Bedingungen zu gewinnen, die eine Leukozytenschädigung ausschlossen. Zwar hatten Löwit und Schwarz (1903) bezweifelt, ob sich an künstlichen Plasmen dies Problem des zirkulierenden Alexins würde lösen lassen, da sie in ihren Plasmen Fibrinferment gefunden hatten und dieses für ein extravaskuläres Produkt gehalten werden müsse. Es gelang aber Schneider, fibrinfermentfreies Plasma herzustellen und zu zeigen, dass solches die volle hämolytische und bakterizide Kraft des aktiven Normalserums hatte. Er ist jedoch selbst der Meinung, dass auf die Fibrinfreiheit kein allzugrosser Wert gelegt werden darf, und dass das Fehlen von Fibrinferment über die Berechtigung der Identifizierung eines künstlichen mit dem normalen intravaskulären Plasma nicht entscheiden kann. Wiewohl nun also immer noch kein Plasma gemacht ist, das dem natürlichen gleichzusetzen wäre und obwohl also streng genommen die hämolytischen und bakteriziden Kräfte des zirkulierenden Plasmas unbekannt sind, so glaubt Schneider mit zahlreichen Autoren doch, dass die „Präexistenz des Alexins“ im strömenden Blute erwiesen ist. Mit Unrecht sieht er eine weitere Stütze dieser Meinung in Versuchen, die er mit dem gleichen Erfolge wie früher Sweet, Wessely und Römer anstellte: während das normale Kammerwasser kein hämolytisches Komplement enthält, besitzt der regenerierte Humor aqueus solches. Es kann dies unmöglich als ein strenger Beweis für die Anwesenheit freien Komplements im Blutstrom angesehen werden, weil diese Ersatzflüssigkeit in der vorderen Augenkammer ja keineswegs ein einfach filtriertes, von Zelleinwirkungen nicht modifiziertes Bluttranssudat sein muss. Schliesslich sei noch die Ansicht Ottolenghis (289) über die Herkunft des Alexins erwähnt. Er sieht in den Blutplättchen die Alexinerzeuger und tritt damit der Angabe von Gruber und Futaki (160) entgegen, welche ausdrücklich betont hatten, dass die von den Blutplättchen abgegebene Substanz nicht thermolabiles Alexin, sondern bakterizide Substanz (vergleichbar den obengenannten Leukinen R. Schneiders) sei.

2) Zur Pathologie des Komplements.

Die experimentelle Beeinflussung sowohl als auch die spontanen Schwankungen des Komplementgehaltes des Blutes in Krankheiten und unter verschiedenen Ernährungszuständen sind Gegenstand eingehender Studien gewesen. Trommsdorff (366) hat weder durch Abkühlung noch durch Ermüdung noch durch Alkoholvergiftung eine Verminde-

rung des humoralen Komplements zu erzielen vermocht; selbst wenn diese Schädigungen den Tod der Versuchstiere zur Folge hatten, liess sich in der Agone keine Abnahme feststellen. Eine solche fand nur statt, wenn die künstlich durch die genannten Massnahmen geschwächten Tiere noch ausserdem infiziert wurden; dann allerdings enthielt das Blut in Agone nur minimale Mengen an Komplementen. Eine Hemmung der Regeneration der Komplemente sah Trommsdorff bei ermüdeten und erkälteten Tieren, sie verzögerte sich gegenüber der Erholung nicht derartig geschädigter Tiere merklich; bei normalen Tieren fand er in Übereinstimmung mit den bekannten Versuchen von Schütze und Scheller (1901), dass die Wirkung der völligen Bindung der Komplemente binnen 24 h verschwindet. Dasselbe erwähnt auch Lüdke (228); derselbe Autor sah Abnahme der Komplemente in wiederholten Versuchen fast regelmässig bei Hunger; grössere Aderlässe führen nach ihm nur zu einer Verminderung der (hämolytischen) Ambozeptoren, während bezüglich der Komplementverarmung die Erfolge wechselnd waren; eine bemerkenswerte Abnahme war jedenfalls nie festzustellen. Ein Absinken sah er bei Seruminjektionen, bei chronischer Eiterung (so auch Metschnikoff), bei Phosphorinjektion (wie Ehrlich und Morgenroth). Lüdke vermutet, dass bei der letzteren Vergiftung eine Bindung des Phosphors an komplementähnliche Substanzen, wie Lezithin, stattfindet (Vergleiche dagegen die Versuche und die Erklärung von Bergmann und Savini über den Komplementsturz bei Phosphorvergiftung.) Toluylendiamin, Arsenwasserstoff hatten keinen Einfluss, Phloridzin bewirkte eine geringe Zunahme, die Exstirpation der Nieren war für das Komplement gleichgültig. Mässige Erwärmung von Tieren im Wärmekasten hatte eine geringe Steigerung zur Folge, höhere Erhitzung wirkte wiederum schädlich. Von zahlreichen anderen physiologischen und toxikologischen Versuchen sei nur noch erwähnt, dass Pilokarpin, Hefe, Aleuronat, Bouillon, Nuklein, Kochsalzlösung eine vorübergehende Steigerung verursachten.

W. Busse (50) untersuchte den Einfluss von Leukozytose erregenden Mitteln auf das hämolytische Komplement von Kaninchen, kam aber zu dem Schluss, dass die Differenzen im Komplementgehalt vor und nach der Injektion von Hetol oder Hefenukleinsäure so gering sind, dass man jedenfalls von einem Zusammenhang der Schwankung mit Leukozytose oder Leukopenie nicht sprechen darf. Dem Komplementverbrauch in den Versuchen Schützes und Schellers, sowie (von den genannten neueren Autoren) Lüdkes analog ist das starke Absinken des Komplements nach Blutinjektionen in Tiere, die für jene Blutart Normalhämolysin besitzen; so bewirkt z. B. Injektion von Kaninchenblut bei Hunden auf diese Weise eine Verminderung des nor-

malhämolytischen Vermögens, Lefmann (203). Für den pathologischen Anatomen dürfte eine Notiz von Gay (145) von besonderem Interesse sein, die das Verhalten des Komplements im Leichenblute betrifft. Er fand, dass seine Menge bei kühl (0°) aufbewahrten Leichen in 3 Tagen nicht merklich abnimmt; der Gehalt soll etwas höher als beim Lebenden sein; er wird, wohl mit Unrecht, vom Autor auf einen Zerfall von Leukozyten zurückgeführt.

Besonders lehrreich sind die Studien Moros (264) über das Verhalten hämolytischer Serumstoffe beim gesunden und kranken Kinde, weil hier die Beziehungen der Komplementkonzentration im Blute zu der Ernährung klar zu werden beginnen. Er fand, wie wir schon erwähnten, dass bei natürlich ernährten Kindern der Komplementgehalt kurz nach der Geburt stetig und gleichmässig zunimmt, und schon am 5. Tage denselben Wert wie beim Erwachsenen zu erreichen pflegt. Bei künstlich ernährten Säuglingen waren niedrige Komplementzahlen häufiger als bei Brustkindern. Bei Heterodystrophie war der Komplementgehalt fast immer niedrig, bei alimentärer Intoxikation und Überfütterung meist hoch. Pfaundler (297) hat dies nach Versuchen von Kaumheimer noch näher ausgeführt. Ausgehend von der Ansicht Pfaundlers, dass die günstige Wirkung der natürlichen Ernährung auf reichlicher Bildung von Komplement beruhe, vergiftete ferner Heymann (169) künstlich und natürlich ernährte junge Tiere (Hunde und Kaninchen) mit inaktiviertem, spezifischem Hämolysin. Da nun die natürlich ernährten Tiere schwerer erkrankten und bei den Obduktionen schwerere Veränderungen boten, so schliesst Heymann daraus, dass bei ihnen der Vorrat an „potentiellem" Komplement grösser sei als bei den künstlich ernährten. Hiergegen ist einzuwenden, dass dies zum mindesten nicht die einzige Erklärungsmöglichkeit für den genannten Befund ist; es erscheint doch fraglich, ob die Intensität der Giftwirkung in jenen Fällen nur von der grösseren oder geringeren Menge disponiblen Komplements herrührt; es ist vielmehr einigermassen wahrscheinlich, dass die relative Resistenz der künstlich ernährten Tiere darauf beruht, dass sie in irgend einer Weise sich infolge der unnatürlichen Ernährung bereits im Zustande wirksamer Abwehr gegen toxische Einflüsse befinden.

Moro und Potpeschnigg (266), sowie Lüdke (228) haben Beobachtungen über den Einfluss von Erkrankungen auf den Komplementgehalt des Blutes angestellt. Die beiden ersten Autoren fanden ihn bei Infektionskrankheiten (bei Kindern) höher als beim Gesunden und höher als in nichtinfektiösen Krankheiten; die höchsten Werte erhielten sie bei Pneumonie und bei Typhus. Das Ansteigen des Komplements erfolgt etwa parallel der Schwere der Krankheit, hat aber mit der Fieberbewegung nichts zu tun; ebensowenig besteht ein Zusammenhang

zwischen ihm und der Leukozytenzahl im Blut (s. oben Fr. Busse). In der Rekonvaleszenz verarmt das Blut wieder an Komplement. Stärkere Komplementarmut oder gar Komplementschwund sind von übler prognostischer Bedeutung. Bei Erwachsenen hat Lüdke (228) keine diagnostischen und prognostischen Schlüsse aus den inkonstanten Resultaten seiner zahlreichen Komplementbestimmungen ziehen können. Stärkere Abweichungen von der Norm waren hier anscheinend überhaupt selten. Von Fieber und Anämien hat er keinen Einfluss gesehen. Sogar bei schwerer Phthise hat er, eigene frühere Befunde und Untersuchungen Kentzlers (1905) bestätigend, keine wesentliche Einbusse an Komplement bemerkt. Auf die interessanten Befunde von E. Meyer und Emmerich, sowie Moro und Noda über den Komplementsturz bei paroxysmaler Hämoglobinurie soll erst weiter unten eingegangen werden. Bei Frauen (nicht bei tierischen Weibchen) bewirkt der Geburtsakt nach Santschenko (334) einen Verlust an Komplement, der sich schon nach einer Woche wieder ausgleicht. Lüdke (228) sah weder von der Gravidität, noch von dem Wurf eine Schwankung im Komplementgehalt.

3. Zur Biologie des Komplements.

Mit den Methoden Ehrlichs und in Übereinstimmung mit dessen und seiner Mitarbeiter Ergebnisse hat Lüdke (228) weitere Beispiele für die Pluralität der Komplemente beigebracht: im menschlichen Serum wies er differente Komplemente für Hammel- und Schweineblut durch den Filtrationsversuch (Pukallfilter) nach; es gelang ferner, die schon bekannten differenten darin enthaltenen Komplemente für Kaninchen- und Meerschweinchenblut durch vorsichtiges Erwärmen auf 40° C von denen für Hammel- und Schweineblut zu trennen. Durch die gleichen Massnahmen liessen sich im Hühnerserum verschieden resistente, für verschiedenes Blut passende („dominante") Komplemente trennen. Die praktische Bedeutung dieser verschiedengradigen Eignung der Komplemente für einen bestimmten Ambozeptor hämolytischer oder bakterizider Natur liegt auf der Hand und wird ja auch längst bei der Herstellung von therapeutischen Immunseren berücksichtigt. Das Tier, welches ein solches liefert, muss Komplemente in seinem Serum besitzen, welche mit denjenigen des Menschen oder der passiv zu immunisierenden Tiere zum mindesten zahlreiche haptophore Gruppen gemeinsam haben. Auf dieselbe Forderung sind wir gelegentlich der Besprechung der Moroschen Alexinprobe (s. Seite 47 ff.) gestossen. Moro hat seine ursprüngliche Probe wieder aufgegeben, weil das menschliche Komplement sich für die Lösung der mit spezifischem Kaninchen-Immunserum beladenen Hammel-

blutkörperchen nicht geeignet erwies. Lüdke (228) vermutet eine Verbesserung der Probe durch Verwendung von Ambozeptoren aus mit Hammelblut behandelten Affen. Abgesehen von den zahlreichen, zufällig Tieren sehr verschiedener Art gemeinsamen Gruppen im Komplementbestand scheint nun den Komplementen nach Moro und Lüdke tatsächlich eine gewisse Art- oder Gruppenspezifität zuzukommen, d. h. je nähere Verwandte einer Tierart A man gegen ein Antigen x immunisiert, desto mehr Aussicht habe man, bei A passende Komplemente für die gegen x gerichteten Ambozeptoren zu finden. Was die Alexinprobe betrifft, so lässt sich die Schwierigkeit auch dadurch umgehen, dass man nach Pfaundler (297) ein Menschenblutimmunserum vom Kaninchen benützt und menschliches Komplement mit ihm gegen menschliche Erythrozyten auswertet. Dies hat gegenüber der früheren Methodik der Komplementbestimmung auch den Vorteil, dass im menschlichen Serum keine Ambozeptoren für menschliches Blut sind.

Besonderes Aufsehen haben in den letzten Jahren die Versuche gemacht, die bei dem Mechanismus der Cytotoxinwirkung tätigen Substanzen chemisch zu begreifen. Die hier besonders verdienten Forscher, wie v. Liebermann und Noguchi, haben allerdings ursprünglich gehofft und geplant, durch ihre Versuche über den Ersatz von Komplement und Ambozeptor im hämolytischen System und sodann durch die ganzen „künstlichen komplexen Hämolysine“ mehr geleistet zu haben, als den Nachweis „ähnlicher“, nicht vollkommen analoger Wirkungen. Hier soll nur soviel darüber gesagt werden, dass die Komplemente nach diesen Autoren von der Natur der Seifen sein sollen. Jene Arbeiten haben eine ganze Literatur für sich erzeugt, aber es kann auf sie erst im Zusammenhange mit anderen Untersuchungen eingegangen werden und so sollen sie erst im Kapitel der Theorie der Hämolyse Berücksichtigung finden, wohin sie auch deshalb gehören, weil die aufgefundenen Phänomene vorläufig hauptsächlich nur die Hämolysinwirkung betreffen.

Hier soll nur eine Zusammenstellung derjenigen Eigenschaften Platz finden, die man von einer Substanz fordern kann, um sie mit einem Komplement zu identifizieren. Die Zusammenstellung findet sich in einer Arbeit Noguchis „Über gewisse chemische Komplementsubstanzen“ (281, 285), in der zum ersten Male die Seifennatur der Komplemente erörtert wurde. Als charakteristisch für das Komplement bezeichnet der Autor folgende Eigenschaften:

1. Spontanes Verschwinden mit der Zeit.
2. Inaktivierung bei halbstündiger Erhitzung auf 55° C.
3. Unwirksamkeit bei 0° C.

4. Inaktivität bei Fehlen eines spezifischen Ambozeptors, Wirksamkeit bei Vorhandensein eines solchen oder nach vorheriger Sensibilisierung der Zellen.

5. Absorption durch nichtspezifische Zellelemente.

6. Hemmung durch gewisse normale Sera, sowohl durch frische als durch erhitzte.

7. Empfindlichkeit gegen verschiedene Säuren, Alkalien und Salze.

8. Resistenz gegen Austrocknung und gegen Erhitzung im trockenen Zustande.

9. Inaktivierung durch photodynamische Anilinfarbstoffe.

Diese Zusammenstellung ist so zu verstehen, dass nicht etwa ein bestimmtes Komplement alle diese Eigenschaften besitzen muss (es sei z. B. bemerkt, dass es ja thermostabile Komplemente gibt), sondern dass dies diejenigen Eigenschaften sind, durch die sich die Komplemente gemeinhin auszeichnen. Wir vermögen auch heute noch nicht das Komplement bestimmt zu definieren, ja, wie wir sehen werden, genügt nach dem heutigen Stand der Kenntnisse nicht einmal mehr die Tatsache, dass der Forderung des charakteristischen Wirkungsmechanismus mit einem Ambozeptor Genüge geleistet ist, zur Verleihung des Namens „Komplement" an eine Substanz. Entweder müssen wir tatsächlich zugeben, dass es chemisch bekannte Komplemente gibt oder wir müssen darauf verzichten, heute schon den vorläufig rein biologisch zu fassenden Begriff zu präzisieren.

Die Empfindlichkeit der Komplemente gegen Erwärmung und gegen Chemikalien haben Manvaring (238) und Noguchi (281) geprüft. Der erstere hat für ein bestimmtes Aktivserum (Ziegenserum) die Abhängigkeit der Thermolabilität von Dauer und Intensität der Erhitzung gezeigt; Ziegenserum wurde nämlich inaktiviert bei 61° in 2 Minuten, bei 59° in 4, bei 57° in 8, bei 55° in 12, bei 53° in 14, bei 51° in 45 Minuten. Noguchi ging bei seinen Studien über die chemische Inaktivierung und Regeneration der Komplemente von einer Kritik unserer bisherigen Ansichten über die spontane und künstliche Inaktivierung aus. Man war allgemein der Ansicht, dass sie auf einem molekularen Zerfall der aktiven Substanz beruhe. Noguchi legte sich die Frage vor, ob nicht im Gegenteil die Veränderung des Milieus, d. h. der übrigen Substanzen an dem Unwirksamwerden des Komplements schuld sein könne[1]). So erprobte er zunächst die chemische Stabilität der Komplemente gegen Säuren, wobei zu beachten war, dass alle Säuren (mit Ausnahme der Harnsäure) hämolytisch wirken und zwar um so schneller,

[1]) In diesem Zusammenhange sei auch erwähnt, dass Seligmann (359) und v. Liebermann (211) sowohl bei der spontanen Inaktivierung durch Lagern, als bei der künstlichen durch Erwärmung eine Zunahme der Alkaleszenz nachwiesen.

je leichter sie dissoziierbar sind, sodann gegen Alkalien und fand, dass beide die komplementären Eigenschaften des Serums vernichten. Die einfache Neutralisation des alkalischen Serums hatte aber keine Hemmung der Hämolyse im Versuch, also noch keine Zerstörung seines Komplementes zur Folge. Die inaktivierende Wirkung der Säuren war mit einem Verbrauch an solchen verbunden, sie war durch nachträgliche Neutralisierung mit Natronlauge wieder rückgängig zu machen, während die Beeinflussung des Komplements durch Alkalien nicht so leicht durch Ansäuerung zu verwischen war. Im gewissen Gegensatze hierzu will v. Liebermann (210) auch die durch Alkali inaktivierten Sera durch Ansäuerung wieder aktiv gemacht haben. Dies widerspricht älteren Erfahrungen von Ehrlich und Sachs (1902), nach welcher die Komplemente ihre Funktion durch Alkalien völlig einbüssen. Hecker (165) hat diese Unstimmigkeiten dahin aufgeklärt, dass nur bei gewissen niedrigen Konzentrationen die Inaktivierung ein reversibler Vorgang ist. Die Säurewirkung soll nach ihm allerdings (im Widerspruch mit Noguchi) nicht durch nachträgliche Alkalinisierung beseitigbar sein Inaktivierung durch Säuren im Sinne Heckers besprechen auch Liebermann und v. Fenyvessy (210). Ferner wandte Noguchi den inaktivierenden Wirkungen von Salzen seine Aufmerksamkeit zu, die schon Hektoen (1903) und Manvaring (1904) bekannt geworden waren und fand bei einer systematischen Durchprüfung, dass die Na-Salze der Fettsäuren die Wirkung der Komplemente beschleunigen. Hier findet sich dann zum ersten Mal der Hinweis, dass die Komplemente Salze der Ölsäure sein könnten.

Das Studium der Veränderungen, die das komplementhaltige Serum durch die Dialyse erleidet, hat neuerdings zu sehr eigenartigen Feststellungen über die Zusammensetzung des Komplements geführt. Unsere Kenntnisse über die Wirkung der Dialyse auf biologische Eigenschaften des Serums gehen auf Buchner zurück, dem schon bekannt war, dass die bakterizide Wirkung seines Alexins sich abhängig vom Salzgehalt des Serums erweist. Erst neuerdings wurde von Ferrata (101) der analoge Befund für die hämolytische Kraft der Sera in der Weise erhoben, dass er mit Hilfe von Aufschwemmungen des Blutes in isotonischen Zuckerlösungen die Salze ausschaltete und das Ausbleiben der Lyse bei Anwendung von dialysiertem Aktivserum im salzlosen Medium aufzeigte. Für die Agglutination war ferner schon bekannt, dass ihr Zustandekommen von der Anwesenheit von Elektrolyten abhängig ist, während die Bindung auch ohne diese stattfindet. So ist nach Ferrata die hemmende Wirkung des Salzmangels auf die Lyse auch nicht in einer verhinderten Bindung des Ambozeptors begründet, sondern darin, dass bei der Dialyse ein Teil des Serumglobulins ausfällt und dass in diesem

Niederschlag ein Teil der wirksamen komplementären Substanz sich befindet. Eine wirkliche Zerstörung des Komplements bei der Dialyse ist dadurch auszuschliessen, dass seine Herstellung durch Salzen des dialysierten Serums ohne weiteres möglich ist. Andererseits ist sowohl jener Globulin-Niederschlag, für sich in NaCl-Lösung wieder gelöst und angewendet, ohne komplettierende Wirkung als auch ist die nach Ausfall des Niederschlags bleibende Flüssigkeit, allein geprüft, ohne eine solche. Es wird somit durch die Dialyse das Komplement in zwei für sich unwirksame Teilstücke zerlegt. Während Ferrata dem gelöst bleibenden Teil Thermolabilität zuschrieb, fand Brand (39) beide Komponenten thermostabil. Nach ihm soll diejenige Komponente, die an den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen angreift, diejenige des Globulinniederschlags sein. Erst wenn diese verankert ist, vermag die andere (aus dem Abguss) zu den Blutkörperchen in Beziehung zu treten. Er benennt diese letztere deshalb als „Endstück", die zwischen diesem und dem Ambozeptor in dem bekannten Ehrlichschen Schema zu denkende als „Mittelstück". Es würde zu weit führen, die Einzelheiten über jene eigentümlichen Veränderungen, welche das Mittelstück durch Aufenthalt in NaCl-Lösung (nicht in Wasser) in bezug auf seine Fähigkeit zur Bindung und in bezug auf die von ihm ausgeübten Hemmungen erfährt, zu erörtern. Sie sind von Brand (39) und Hecker (165) des genaueren erforscht worden. Nur auf einen Befund Heckers sei kurz verwiesen, der von besonderer theoretischer Tragweite zu sein scheint: Bei einer Temperatur von 0° wird das Mittelstück noch an die ambozeptorbeladenen Blutzellen gebunden, während eine Vereinigung von Mittel- und Endstück hierbei nicht statthat. Erst bei höherer Temperatur erfolgt diese. Es liegt also die Vermutung nahe, dass beim Kältetrennungsversuch von Ehrlich und Morgenroth die Spaltung des kompletten Hämolysins nicht die Teilstücke Komplement und Ambozeptor erzeugt, sondern die Dissoziation zwischen Mittelstück und Endstück erfolgt, so dass die Spaltungsprodukte (Ambozeptor + Mittelstück) und Endstück oder: Ambozeptor und Mittelstück und Endstück lauten würden. Gerade die letztere Frage, ob Zwei- oder Dreiteilung in der Kälte bewirkt wird, müsste nun zunächst entschieden werden.

In das Kapitel der Biologie der Komplemente gehörte streng genommen auch die Berichterstattung über die Lehre von der Komplement-Ablenkung. Diese hat jedoch, besonders infolge ihrer praktischen Verwertung für klinisch-diagnostische Zwecke in Form der Wassermannschen Reaktion einen solchen Umfang angenommen, dass deren Besprechung nicht mehr in einen Bericht über Cytotoxinforschung eingefügt werden kann. Indessen dürfen wir auch andererseits nicht diese ganze Frage ausser acht lassen und glauben deshalb aus dem ganzen

Problem der antikomplementären Wirkungen wenigstens diejenigen zwei Spezialfälle erörtern zu müssen, welche eine besondere Beziehung zur Theorie der Cytotoxinwirkung haben, d. i. erstens die Frage der Rolle der normalen Stoffwechselprodukte als Antikomplemente und zweitens das Problem der sog. echten Antikomplemente, d. h. der Antikörper der haptophoren Komplementgruppen. Was die erste Frage betrifft, so hat Sachs (323) mit Recht hervorgehoben, dass es sich in den Fällen, wo normales Blutserum mit Stoffwechselprodukten wie Glykogen, Pepton, Albumosen antikomplementär wirkte, um den Gehalt des ersteren an normalen (Eiweiss-)Ambozeptoren handeln könnte. Inwieweit hier wirklich spezifische Wirkungen vorliegen und nicht einfach Komplementabsorption wie sie neuerdings wieder von Lüdke (228) durch Aleuronat, Glykogen, Deutero-albumose, Organextrakte bewirkt nachgewiesen wurde, mag dahingestellt bleiben. Es sind manche vergebliche Vorstösse zur Aufhellung dieses Problems unternommen worden. Pfaundler (297) und seine Mitarbeiter Moro und Kaumheimer haben versucht, hier weiter zu kommen.

Im Gegensatze zu Wassermann und Citron hält Pfaundler die Bildung von Ambozeptoren gegen Stoffwechselprodukte mit Antigencharakter nicht für einen physiologischen Vorgang. Er ist vielmehr der Meinung, dass Nährstoffe nur unter besonderen ungünstigen Umständen humorale Antikörperbildung spezifischer Art auslösen. Solche Nährstoffantikörper sind aber von ihm und seinen Mitarbeitern bisher nur spärlich aufgefunden worden. Beim Kaninchen und Meerschweinchen wurden Substanzen, die mit Glykogen und „Pepton“ antikomplementär wirkten, aufgefunden. Beim erwachsenen Menschen nur Glykogenantistoffe.

Die zweite Frage, ob es echte Antikomplemente im obigen Sinne gibt, hat durch eine kürzlich erschienene Arbeit von Streng (359) eine bejahende Antwort erfahren. Nach Moreschi war bisher „der unzweifelhafte Nachweis echter Antikomplemente nirgends geführt worden“. Wegen der Unmöglichkeit, bei Vorhandensein von antikomplementärer Wirkung eine stattgehabte Präzipitation auszuschliessen[1]), war der springende Punkt also der, dass man Fälle suchte, in denen sich eine Antikomplementwirkung nachweisen liess, wo kein Präzipitat entstehen konnte, mit anderen Worten, dass man Komplement von der präzipitablen Substanz des Serums trennte. Dies wird nach Streng folgendermassen erreicht: Man behandelt z. B. sensibilisierte Rinderblutkörperchen mit Pferdealexin; dies wird verankert, ohne dass es Lyse hervorruft. Lyse tritt erst ein, wenn man inaktiviertes Normalserum vom Rind zufügt;

[1]) Moreschi: „Die antikomplementäre Wirkung tritt ausschliesslich im Gefolge der Präzipitation auf und steht im engsten Zusammenhang mit dieser“.

nach der Bindung werden die Erythrozyten, an denen nun Immunkörper und Pferdekomplement befestigt sind, gewaschen. So wurden die präzipitablen Substanzen des Serums (nicht das Komplement) entfernt. (Hier wäre der wesentliche Punkt: Trennung von Eiweissantigen und Komplement!) Die so gewaschenen Blutkörper werden dann von der im inaktivierten Rinderserum von Bordet und Gay angenommenen Substanz, dem „Colloide de boeuf", agglutiniert. (Dies geschieht nur an sensibilisierten Erythrozyten, welche Alexin gebunden haben). Diese Agglutination bleibt nun aus, wenn man die alexinbeladenen Blutkörperchen mit Antipferdealexin (vom Kaninchen) vorbehandelt. Das Ausbleiben spricht für die Existenz echter Antialexine, Streng selbst hält aber daran fest, dass im allgemeinen die spezifische Komplement-Neutralisierung nur ein Teil der gesamten Antikomplementwirkung sein kann.

Durch den obengenannten Versuch muss nun aber bei Bindung von Komplement und Antikomplement das das letztere enthaltende Serum an antikomplementärer Kraft einbüssen. Dies ist der Fall und auch auf diese Weise — durch Nachweis dieses Verlustes — liess sich eine antialexinäre, nicht von Präzipitaten abhängige Antialexinwirkung aufzeigen.

Es darf hier nicht verschwiegen werden, dass die in dieser Beweisführung mitwirkende, nach Bordet und Gay im Serum befindliche dritte Komponente, das „Kolloid", recht hypothetischer Natur ist und mit guten Gründen ihr Anrecht auf eine selbständige Existenz von Sachs und Bauer (327) bekämpft worden ist. Wir können auf diese Streitfragen, so interessant und für die Ambozeptortheorie von Ehrlich-Morgenroth wichtig sie sind, hier nicht näher eingehen. Wer sich dafür interessiert, der findet in der letztgenannten Arbeit das Nähere darüber. Auch die Arbeiten Manvarings (237) über eine dritte ausser Komplement und Ambozeptor im Serum befindliche, die Hämolyse beeinflussende Komponente, die je nach dem Grade und der Dauer der Serumerhitzung verschieden wirkt, bald fördernd, bald hemmend, seien hier nur gestreift.

Ambozeptoren.

Hämolysine.

1. Über den Gehalt der Organe und der Säfte an hämolytischen Substanzen.

Menschliches Blutserum löst nach Pfaundler-Aschenheim (297) folgende Blutarten: Hammelblut, Pferde-, Meerschwein-, Taubenblut;

nur gering Schweins- und Rinderblut. Der Gehalt an hämolytischen Zwischenkörpern ist beim Säugling nach Moro (264) und Kaumheimer (297) noch gering, für Pferd- und Meerschweinchenblut wirkt jedoch schon fötales Serum ziemlich kräftig. Die quantitative Bestimmung des Gehaltes an hämolytischen Ambozeptoren ist nur möglich durch einen Vergleich zwischen dem hämolytischen Blankwert (s. oben S. 47) und dem Komplementgehalt des zu untersuchenden Serums. Die hämolytische Kraft erfährt durch physiologische, auch eingreifende Vorgänge wie die Geburt keine Einbusse; das fötale Serum wirkt immer schwächer als das zugehörige mütterliche, zudem ist insofern eine bestimmte quantitative Beziehung zwischen beiden vorhanden, als bei relativ schwacher Hämolysinwirkung von seiten der Mutter ein entsprechend schwächeres beim Fötus vorhanden sein soll [Soli (356)]. Bei Rissling (312) findet man eine sehr dankenswerte, auf ausgedehnten eigenen Beobachtungen beruhende Zusammenstellung der Empfindlichkeit der Blutkörperchen zahlreicher, gewöhnlich für die hämolytischen Versuche gebrauchter Tierarten und der normalhämolytischen Fähigkeiten ihrer Sera. Es geht aus ihr u. a. hervor, dass keine Blutart von allen Seris, meist aber von einer Anzahl gelöst wird, dass im allgemeinen die Vogelblutkörperchen verhältnismässig unempfindlich, am wenigsten resistent hingegen die Erythrozyten unserer gewöhnlichsten Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen) und die des Menschen sind.

Rissling bestätigt auch die alte Buchnersche Regel, welche besagt, dass die Blutkörper einer Tierart, deren Serum fremde Blutkörperchen zerstört, selbst von dem Serum dieser fremden Blutarten gelöst werden. Gürber und Höber hatten diese Reziprozität der hämolytischen Wirkungen in Abrede gestellt, sie kann jedoch nach Rissling nur für gewisse Kombinationen geleugnet werden, z. B. Rind, Kaninchen (Rinderblutkörperchen werden von Kaninchenserum nicht gelöst.) Umgekehrt z. B. löst Schweine-Serum Kaninchenblut, aber Kaninchenserum auch Schweineblut.

Das Studium der hämolytischen Eigenschaften der Organextrakte geht hauptsächlich auf die bekannte Arbeit Korschuns und Morgenroths (1902) zurück: es sind koktostabile, alkohollösliche, nicht komplexe Lysine ohne Antigen-Natur (d. h. ein mit ihnen präpariertes Immunserum hat keine die Lyse hemmenden Eigenschaften.) Lüdke bestätigte diese Befunde für Magen- und Darmschleimhaut, für Pankreas und häufig für Milz; wie er fand Weil (384) die Extrakte auch gegenüber dem Blut desselben Individuums oder von Individuen derselben Art wirksam. Weil fügte hinzu, dass ganz blutfreie Organextrakte diese hämolytische Kraft nicht besässen, sie würden aber aktiviert durch Zufügen von Extrakt aus Blutkörperchen; da nach

ihm letztere dabei als Komplement wirkten, der Organextrakt als Ambozeptor, so wäre eine komplexe Natur doch anzunehmen, wenn dem nicht die Thermostabilität entgegenstünde. Die Angabe von dem Mangel an hämolytischer Wirkung bei blutfreien Auszügen verdient aber sehr eine Nachprüfung, weil nach Traube und Goldenthal (365) Auflösungen von Blutkörperchen an sich und zwar infolge ihres Gehaltes an Hämoglobin blutauflösend wirken und weil somit die Stärke der hämolytischen Wirkung der Organextrakte (die Korschun und Morgenroth aus bluthaltigen Geweben gewonnen hatten) wesentlich durch den grösseren oder geringeren Blutgehalt mitbedingt sein könnte. Dies könnte z. B. für die Milzextrakte, die auch Schneider (345) bei Kaninchen und Meerschweinchen hämolytisch tüchtig und zudem bei 56^0 inaktivierbar fand, der Fall sein; nicht wohl jedoch z. B. für den Extrakt des Pankreas, den zwar Schneider nicht wirksam fand, für den es aber alle anderen Autoren behaupten. Auch Knochenmarks- und Blutplättchenauszüge sollen nach diesem Autor nicht blutlösend sein. Vom Fibrin behauptet Bergel (25), dass es gegen fremde Blutkörper hämolytische Fähigkeiten ausübe, besonders wenn es von spezifisch vorbehandelten Tieren stamme, wobei in den Extrakt zuerst eine ambozeptorartige Substanz, dann erst das Komplement übergehe. Es möge übrigens dahingestellt bleiben, ob überhaupt solche Fibrinauszüge den genannten Organextrakten verglichen werden dürfen, aus naheliegenden Gründen. Näher stehen diesen jedenfalls die aus Tumoren gewonnenen blutlösenden Stoffe, von denen Weil (384) neuerdings behauptet, dass sie sich in bezug auf ihre hämolytischen Funktionen verschieden verhalten, je nachdem der Tumor nekrotisch zerfallen sei oder nicht. Im ersteren Fall sei die hämolytische Wirkung jedenfalls stärker, im letzteren könne man wiederum durch Zusatz von Blutkörperchenextrakt die Lyse steigern. Die Quelle der hämolytischen Stoffe seien die autolytischen Produkte der Geschwülste bei der Nekrose. Die die malignen Tumoren begleitenden Anämien seien eine Folge der hämolytischen und toxischen Wirkungen jener Produkte. Dass bei der Autolyse in der Tat toxische und hämolytische Gifte resultieren, ergeben Untersuchungen von Fukuhara (139). Seine Körper waren den Hämolysinen der Organextrakte sehr ähnlich und unterschieden sich von ihnen nur durch ihre Löslichkeit in Kochsalzlösung.

Gelegentlich des Studiums der hemmenden Wirkung von Organextrakten auf die Hämolyse durch spezifisches Serum fand Friedemann (134) im Rinder-Pankreas einen Stoff, der an sich Hammelblut nicht löste, wohl aber nach Komplettierung mit aktivem Meerschweinchenserum. Auch Rinderblut war empfindlich; er schloss also auf das Vorhandensein eines komplexen Hämolysins, wiewohl die bei 0^0 sich an

die Blutkörper bindende Substanz sich als thermolabil erwies. Pankreasfistelsaft, an sich schwach hämolytisch, wird durch Lezithin (wie Kobragift) aktiviert; die Darstellung eines Lezithides gelang ihm zunächst nicht. Sie glückte Wohlgemuth (391), der gleichzeitig sich um die Erforschung des in mancher Hinsicht interessanten Pankreashämolysins bemühte. Auf die Beziehungen seiner Aktivität zu Lipolyse können wir erst später eingehen, hier sei nur noch erwähnt, dass ein menschlicher Pankreas-Fistelsaft eine geringe lytische Kraft (gegen Hundeblut) besass und dass seine Aktivierung durch Enterokinase, Kalziumchlorid (A. Delezenne) und Stehenlassen an der Luft gelang.

In der Plazenta fand Ballerini (7) ein Hämolysin, das sich aber vor den Hämolysinen anderer Organe nicht wesentlich auszeichnete. Mehr Wert auf den gleichen Befund legen Mohr und Freund (254); sie glauben durch den Nachweis eines hämolytischen Giftes in der Plazenta und durch den Hinweis auf die in manchen Fällen von schwerer Eklampsie bemerkbaren Zeichen von hämorrhagischer Diathese die plazentare Theorie dieser Erkrankung wesentlich stützen zu können. Jedoch muss gesagt werden, dass mit dem Nachweise von hämolytischen Seifen in der normalen Plazenta (um solche handelt es sich hierbei) nicht viel gesagt ist und dass die Blut- und Gefässstörungen bei Eklampsie anderen Erklärungen als der durch die Einwirkung von Plazentarhämolysinen (noch dazu nur im Überschuss gedacht) zugänglich sind.

Dies Suchen nach einem bestimmten, chemisch wohl definierten Hämolysin bei verschiedenen Krankheiten geht zurück auf die schöne Arbeit von Tallquist (361) über die anämisierende Substanz im Bothriocephalusgift, in welcher es zum erstenmal durch systematische chemische Analyse gelang, eine Seife als das betreffende Blutgift nachzuweisen (das Nähere siehe Seite 79). Der Gedanke lag nahe, auch für die Ätiologie der primären, progressiven Anämie an solche hämolytischen Lipoidsubstanzen zu denken (Ewald). Bloch (35) fahndete im menschlichen Darminhalt nach solchen; er fand sie jedoch sowohl bei gesunden Menschen, wie bei perniziöser Anämie und rekurriert deshalb auf die Vorstellung, dass möglicherweise das Wesen dieser Anämie darin begründet sei, dass normale Schutzstoffe (Cholesterin im Blut?) gegen diese Lipoide bei ihr fehlen. (An der Methodik des Autors ist übrigens im Interesse der ganz richtigen Fragestellung und bei der Bedeutung des Problems auszusetzen, dass zur Untersuchung Fäces, d. h. Dickdarminhalt verwendet und dass auf Kaninchenblutkörperchen statt auf menschliche geprüft wurde).

Mit dem Gehalt der Schleimhaut des Verdauungskanals an Lipoiden hatten sich schon vorher G. St. Faust und Tallquist (363) beschäftigt und in 6 Fällen intensiv wirkende hämolytische Substanzen gefunden,

während die von ihnen in Karzinomen gefundenen Lipoide sich ziemlich schwach erwiesen. Die Kenntnis der letzteren geht auf die Arbeiten Michelis und Donatis (1903), sowie Kullmanns (1904) zurück. Grafe und Röhmer (154) haben geglaubt, das Vorkommen hämolytischer Substanzen im Mageninhalt als diagnostisches Merkmal für Magenkrebs verwenden zu können. Der Mageninhalt von allen sicheren Fällen von Carcinoma ventriculi hämolysierte, von allen Fällen, die sicher nicht krebskrank waren, nur einer. In einer zweiten Mitteilung (155) haben sie diese Befunde dahin erweitert, dass auch bei Ulcus (in 6 von 24 Fällen) eine positive Reaktion vorkommt, dass bei sicherem Karzinom die Probe nur ausnahmsweise im Stiche lässt. Hämolyse sahen sie jedoch auch bei Gastroptosen und glauben sie selbst hier bedingt durch Rückfluss von Duodenalinhalt. Eine deshalb vorgenommene Prüfung von Pankreas- und Darmsaft ergab auch ihnen ein ziemlich starkes ätherlösliches Hämolysin. Fey und Lefmann (102) haben die Verwertbarkeit der hämolytischen Probe zur Diagnose des Magenkrebses mit dem Hinweis angezweifelt, dass jedesmal der Ätherextrakt des Magenspülwassers hämolytisch wirke, wenn das letztere gallig gefärbt oder wenn darin Trypsin nachweisbar ist.

Die Galle ist von allen blutlösenden Sekreten des Organismus das in bezug auf seine hämolytischen Eigentümlichkeiten am besten erforschte. Schon früh (Dusch, v. Leyden) ist erkannt worden, dass diese Fähigkeit auf dem Gehalt an gallensauren Salzen beruht. Nach Lüdke (226) ist besonders das taurocholsaure Natron stark hämolytisch, andere Gallenbestandteile, besonders Schleim, hemmen diese Wirkung. (Über die Hemmung der Gallenhämolyse durch andere Stoffe s. unter Abschnitt IVe.) Die Lyse. durch Galle erstreckt sich auf homologe wie heterologe Blutarten. Von anderen Sekreten ist besonders die Milch auf hämolytische Substanzen geprüft worden. Hämolytische Ambozeptoren sind in der Milch von Kuh, Ziege, Kaninchen, Mensch nicht vorhanden, Kuhmilch enthält hämolytisches Komplement [Pfaundler und Moro (299)]. An und für sich hämolysiert die Milch bei Beobachtung der nötigen aseptischen Kautelen nach Frey (125) (entgegen Cattaneo 1905) nicht[1]).

2. Die Wirkung eingeführter Hämolysine im Organismus.

Es soll hier nicht die Rede sein von der Auslösung antihämolytischer Ambozeptoren, wie sie durch Behandlung mit Hämolysinen

1) Wenn Pfaundler und Moro (299) ein hämolytisches Komplement in der Frauenmilch beschreiben, so ist dazu zu sagen, dass solche Befunde mit Vorsicht zu deuten sind, indem leicht fettartige Stoffe der Milch eine Komplettierung bewirken und echtes Komplement vortäuschen könnten. Milch wirkt auch z. B. erhitzt aktivierend auf Kobragift.

entstehen. Die Hemmungswirkungen gegenüber der Lyse sollen erst im letzten Abschnitt dieses Kapitels erörtert werden. Vielmehr möge hier eine kurze Übersicht über die pathologischen Befunde nach Einführung spezifischer Blutgifte in den Körper gegeben werden. Im allgemeinen gleichen bekanntlich die damit erzeugten Veränderungen denjenigen, die durch die Vergiftung mit chemisch bekannten blutlösenden Substanzen erzeugt werden und brauchen deshalb hier nicht näher geschildert zu werden. Zudem dürften sie von älteren Arbeiten her (Gruber, Kraus und Sternberg) bekannt sein. Die unterschiedliche Wirkung verschieden hoher Dosen von injiziertem Immunhämolysin ist des Näheren neuerdings von Castiglioni (57) studiert worden: starke Dosen bedingen einen akuten Blutzerfall und beträchtliche Zerstörung des erythroblastischen Apparates; sind sie untertödlich, so folgt eine sehr starke Ablagerung von Blutpigment in den blutbereitenden Organen. Mässige Dosen bewirken neben ausgesprochenen Zeichen der Blutzerstörung bereits eine Hyperplasie des erythropoetischen Systems mit zahlreichen Mitosen, auch Teilung und infolgedessen Vermehrung der weissen Blutzellen, zugleich eine geringe myeloide Umwandlung der Milz. Letztere wird bei geringen Dosen wie die Hyperplasie des Knochenmarks besonders stark; hier überwiegt ganz die Reizwirkung (vergl. frühere Versuche von Métalnikoff). Mioni (252) zeigte, dass die intravenöse Injektion von Blutkörperchen, die gegen Hundeserum empfindlich sind, bei Hunden den Blutdruck herabsetzt; eine Wiederholung der Injektion nach mehreren Tagen hat nicht denselben Erfolg.

Wie wir noch sehen werden, besitzen diejenigen Sera, welche durch Immunisation mit Organzellen erzeugt werden, gewöhnlich insofern geringe Spezifität, als sie samt und sonders hämolytische und hämagglutinierende Eigenschaften annehmen. Infolgedessen erhält man bei der Injektion solcher cytotoxischer Sera leicht anatomische Läsionen, die auf die Rechnung der in den bereffenden Seren enthaltenen Blutgifte zu sehen sind. Pearce hat in der Leber schon 1904 solcherart bedingte Nekrosen, Thromben und Aufhellungen des Gewebes gesehen. Von der Vermutung ausgehend, dass speziell die agglutinierende Wirkung eines Hepatotoxins oder eines gewöhnlichen Hämolysins an diesen geweblichen Veränderungen schuld ist, hat er später (292) Kaninchen mit Hundeserum wochenlang behandelt. Das Normalhämolysin dieses Serums löst Kaninchenerythrozyten stark, agglutiniert sie aber schwach. Er beobachtete hierbei aber nur die übliche Hämoglobinämie, lokal nur Verfettungen, Ekchymosen und Ödeme, sowie Anämie (wie Castiglioni mit Hyperplasie von Milz und Knochenmark), hingegen in der Leber keine hyalinen Nekrosen. Solche wurden aber bei rein agglutinierenden Hämotoxinen, oder durch Einspritzung von agglutinierten Blutkörperchen

in Mesenterialvenen sofort erzeugt. Den plötzlichen Tod bei intravenöser Injektion von Blutkörperchen fremder Spezies führt Coca (70) auf das Steckenbleiben der fremden Blutzellen in den Lungenkapillaren unter dem Einfluss agglutinierender Substanzen zurück. Vielleicht spielen auch Veränderungen der Blutgefässwandungen eine Rolle.

Über die Folgen der Einführung spezifischer Hämolysine per os sind die Meinungen verschieden. Während Uffenheimer (367) auch nach Verfütterung reichlicher Mengen keine Hämoglobinurie sah, will Ceapâru (58) zwar nicht konstant, aber doch etwa in der Hälfte der Fälle (bei Kaninchen) einen Übergang der Immunsera in die Zirkulation erzielt haben. Die klinischen Zeichen für denselben waren die gleichen wie bei andersartiger Applikation.

3. Theorie der Hämolyse.

a) Beobachtungen und Vorstellungen über den Vorgang der Hämolyse.

Eine Aufklärung über das Wesen des hämolytischen Vorgangs dürfte bei der Plötzlichkeit, mit der das eigentliche Phänomen, der Austritt des Hämoglobins stattfindet, auf rein morphologischem Wege nicht zu erhoffen sein. Auch hat sich durch Anwendung neuer Beobachtungsmittel, z. B. durch die Verwendung der Dunkelfeldbeleuchtung [A. Dietrich (77)] nichts wesentlich Neues hierüber beibringen lassen. Die Aufquellung der Erythrozyten im inaktivierten spezifischen Immunserum, die Verbreiterung und die Unschärfe ihres Randes, welche Dietrich beschreibt, dürfte wohl in Wirklichkeit nicht auf einer Aufquellung, sondern darauf beruhen, dass die Erythrozyten in diesem Medium in der Fläche zunehmen, was sie an Profil verlieren, d. h. sie werden (nach Rössle) dünne, leicht polygonale Scheiben mit stark körnig glänzendem Rande. Dagegen ist richtig, dass die Blutkörper im Aktivserum vor der Lyse quellen und agglutinieren. Hierbei sah Dietrich glänzende Pünktchen im Rande auftreten, die sich bewegten. Er sieht das Wesentliche des hämolytischen Vorgangs in Verdichtung und Niederschlagsbildung im Blutkörperchen. Kernhaltige Erythrozyten (Vogelblut) zeigen im inaktiven hämolytischen Serum etwas abgerundete Formen, auch im aktiven Serum tritt vor der Lyse Abrundung ein; hier findet die „Niederschlagsbildung" vorwiegend in und um den Kern statt. Nach Dietrich existiert keine eigentliche Membran der Blutkörperchen in Form einer (vielleicht lipoiden) Hüllschicht, sondern man hat sich das ganze Protoplasma als semipermeable, durch schädigende Agenzien beeinflussbare Hüllschichte zu denken. Hiemit wäre eigentlich gesagt, dass der hämolytische spezifische Vorgang sich nicht auf der

Oberfläche der Erythrozyten abspielen kann. Diese Meinung vertritt auch Arrhenius [(5) S. 151, 159] auf Grund chemischer Vorstellungen mit den Worten: „die massgebende Reaktion vollzieht sich im Inneren der Erythrozyten"; und zwar findet nach ihm dabei keine Bindung, sondern nur eine Absorption des Immunkörpers von seiten der Blutkörper statt. Mit der Vorstellung von dem Ablauf der charakteristischen Vorgänge im Inneren der Blutzellen stimme überein, dass die Dauer der Reaktion zwischen Immunkörper und Komplement vor der Beimischung des empfindlichen Blutes ohne oder von geringem Einfluss auf den Ablauf der Hämolyse ist. Es sei nur nebenbei bemerkt, dass ja gewisse Arten der Hämolyse sicher durch eine in den Erythrozyten stattfindende Komplettierung eines von aussen eingedrungenen Ambozeptors zustande kommen. Dies ist bei der Aktivierung des Kobragifts durch das Lezithin der roten Blutkörperchen der Fall („endozelluläre Komplemente" von Kyes und H. Sachs). Freilich kann man sich auch hier den Vorgang ebenso gut in der Hüllschicht sich abspielend denken. Nach Bayer (17) ist die Wahrscheinlichkeit keine geringe, dass die durch Galle bewirkte Hämolyse auf einer Auflösung des in der Erythrozytenhülle befindlichen Lezithins beruht. (Das Nähere hierüber weiter unten.) Die Bayerschen Ansichten über die einer eingehenden Analyse zugänglichere Gallenhämolyse und die zahlreicher Autoren, welche ebenfalls den Grund des Hämoglobinaustritts in einer chemischen Zerstörung von Hüllstoffen der Blutkörperchen sehen, stehen in diametralem Gegensatz zu v. Baumgarten, welcher auch neuerdings seine alte rein osmologische Auffassung der Hämo- und Bakteriolyse (13) verteidigt. So konsequent auf osmotischen Störungen basiert, wie früher, ist sie freilich nicht mehr. Das Resultat der Hämolyse ist auch bei v. Baumgarten eine Trennung von „Zellinhalt und Zellgehäuse", hervorgerufen durch eine Veränderung der Permeabilität der Erythrozyten. Diese letztere sei ein Ausdruck der Veränderung des Stromas durch die chemische Bindung des Hämolysins; der Ambozeptor allein mache keine Veränderungen an den Blutkörperchen (dies ist nach den Erfahrungen Rössles (1904) nicht richtig). Wenn sich nun v. Baumgarten auf die Ansichten Neubergs über die Rolle lipolytischer Vorgänge bei der Hämolyse beruft (271, 273) und darin eine Stütze seiner Auffassung sieht, so dürfte diese Auffassung damit stark gewandelt sein, da die Lipolyse ja eine chemische Destruktion, eine Auflösung bedeutet. Es handelt sich ja um die Erklärung des primären Vorganges bei der Hämolyse, welche durch rein osmotische Veränderungen nicht mehr gegeben werden kann. Was sekundär passiert, ist klar, sind Vorgänge nach den Gesetzen der Osmose; mit anderen Worten: dass der Austritt von Hämoglobin den osmotischen Gesetzen folgt (und der Austritt von anderen Sub-

stanzen, die wir nicht sehen können), bezweifelt niemand; welches aber die Grundlagen für den freien Austausch von Stoffen bis zur Herstellung des (im normalen Zustand zwischen Blutkörperchen und Plasma) nicht vorhandenen[1]) osmotischen Gleichgewichts ist, das ist immer noch die Frage; wie weit hier die Heranziehung von Lipoiden befriedigt, wollen wir im nächsten Abschnitte sehen.

b) Bedeutung der Lipoide für die Hämolyse.

Die Bedeutung der Kolloide und insbesondere der Lipoide für die Immunitätslehre ist noch nicht abzusehen. Die letzten Jahre haben gerade auf diesem Gebiete unser Wissen recht beträchtlich bereichert. Die Immunkörper haben viele ihrer charakteristischen Eigenschaften mit den Kolloiden gemein. Zum Teil haben wir — freilich nur kurz — schon oben auf diese Verhältnisse hinweisen können, dabei auch die Zweifel erwähnt, welche davor warnen, die Vorgänge hier und dort zu identifizieren. Was nun im speziellen die Lipoide betrifft, so gehört streng genommen in diesen vorliegenden Abschnitt die Besprechung aller Beziehungen, welche die Lipoide zu den Immunitätsreaktionen, insonderheit zur Hämolyse haben, so die Rolle von Lipoiden als komplettierende Substanzen und als hemmende Körper, sowie ihr Einfluss auf den Grad der Resistenz von Zellen gegenüber Immunkörpern und immunkörperähnlichen Stoffen. Diese Punkte sollen jedoch hier abgetrennt und erst in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels besprochen werden. Hier hingegen soll zunächst nur von den lytischen Wirkungen der Lipoide und von ihren Beziehungen zum Vorgang der Hämo- und Bakteriolyse überhaupt die Rede sein. Von einer Anzahl Autoren (Landsteiner und Ehrlich (198), Noguchi (284), Landsteiner und Raubitschek (200), Wohlgemuth (392) ist die Vermutung ausgesprochen worden, dass jene oben besprochenen hämolytischen Eigenschaften von Organextrakten und von Körpersekreten auf deren Gehalt an Lipoiden und zwar in manchen Fällen auf Seifen beruhen. Landsteiner und Raubitschek haben sowohl aus Protozoen wie aus Bakterien (Pyocyaneus, Staphylococcus) und deren Kulturflüssigkeiten alkohollösliche, hitzebeständige[2]) hämolytische Stoffe gewonnen, die nicht

---

[1]) Bis jetzt existiert unseres Wissens kein Beweis, dass die Verhinderung des Hämoglobinaustritts in normalem Medium auf einem osmotischen Gleichgewicht beruht. Vielmehr dürften am Blutkörperchen gerade solche Einrichtungen vorhanden sein, welche osmotische Wechselwirkungen in jeder Richtung verhindern (diffusionshemmende Eigenschaft des Stromas).

[2]) Die Aufschwemmung der fettartigen Substanzen aus Trypanosomen verlor bei 60° ihre hämolytische Kraft, gewann sie aber zuweilen wieder bei Erwärmung auf 100° C. Dies erinnert an den ganz gleichen Befund von Madsen, Famulener und Walbum (zit. nach Arrhenius 5) für Staphylolysin.

mit den thermolabilen und Antigencharakter besitzenden bekannten bakteriellen Hämotoxinen verwechselt werden dürfen. Sie erinnerten auch in der Art der durch sie bewirkten Lyse an die Organextrakte und ihre Entdecker schreiben ihnen Lipoidnatur zu wie jenen. Sodann haben die Arbeiten von Ehrlich und Kyes, Sachs und Kyes über die Komplementfunktion des Lipoids Lezithin befruchtend gewirkt. C. Neuberg und E. Rosenberg (274) haben nämlich gezeigt, dass Schlangengifte (Crotalus-, Kobra-, Morassingift) Lezithin und Fette lipolytisch zu spalten vermögen, und eine gleiche hydrolytische Wirkung von Agglutininen (Krotin, Rizin) festgestellt. Hier taucht zum erstenmal die Vermutung von einer kausalen Beziehung zwischen Fettspaltung und dem Vorgang der Hämolyse auf. Neuberg und Reicher (273) haben sodann nachweisen können, dass antibakterielle Immunsera ein grösseres Fettspaltungsvermögen besitzen als die Normalsera derselben Spezies. Sie wandten sich dann der Untersuchung von Sekreten auf Lipase und ihren eventuell von dieser abhängigen hämolytischen Eigenschaften zu, fanden den neutralen frischen Magensaft und den Pankreassaft (wie fast gleichzeitig Friedemann und Wohlgemuth) blutauflösend im Beisein von Lezithin. Die Analogie mit dem Kobralezithid war schlagend. Vorläufig war jedoch mit diesen Feststellungen nichts weiter gesagt, als dass die Lipolyse eine regelmässige Begleiterin der Hämolyse in den genannten Fällen war, ja auch ein gewisser Parallelismus in den beiden Wirkungen war zuzugeben (bedingt richtig nach Wohlgemuth). Beobachtungen von Friedemann (134), Wohlgemuth (392) und Noguchi (284) sprachen in der Tat auch für einen kausalen Zusammenhang. Aber ein strikter Beweis steht noch heute aus. Neuberg (271) selbst gelang allerdings eine Trennung der lipolytischen und hämolytischen (bezw. agglutinierenden) Fähigkeit für Rizin- und Pankreassaft nicht, was einigermassen für die Abhängigkeit beider Funktionen von derselben Substanz spricht. Die Beobachtungen, die Noguchi (284) hierfür ins Feld führt, sind folgende: Bringt man einen Tropfen Triolein, tierischen Fettes oder geschmolzener Butter (die an sich so wenig wie die Lipase allein Hämolyse hervorrufen) zu gewaschenen Blutkörperchen von Hund oder Meerschwein bei Gegenwart von Lipase, so tritt vollständige Lyse ein. Sie ist eine Folge der Fettspaltung und beruht auf der Wirkung freier Fettsäuren. Wichtig ist weiter, dass die Sera dieser Tiere fähig sind (infolge ihres Fettgehaltes!), mit Hilfe von Pankreaslipase die eigenen Blutkörperchen aufzulösen. Die Bedeutung dieser Befunde liegt im folgenden. Erstens wurde durch sie eine Beziehung der Hämolyse zu einem bekannten Fermente offenbar, zweitens ist im Hinblick auf die Hämolyse durch komplexes Hämolysin (und in Hinsicht auf die künstlichen Hämolysine v. Liebermanns (s. unten

Seite 72) die Konstatierung von Wert, dass zwei an sich unwirksame Substanzen nach ihrer Mischung hämolytisch wirksam werden. Drittens dürfte der Befund, dass Blut genügend fetthaltig ist, um mit Pankreaslipase seine eigenen Blutkörperchen zu zerstören, von mehr als bloss theoretischem Interesse sein. Schliesslich können die Ergebnisse Neubergs und Noguchis auch noch einen Einfluss auf die Bewertung der Kolloidtheorie der Immunkörper insofern gewinnen, als man bisher gegen diese immer die mangelnde Spezifität der Kolloidreaktionen eingewandt hat, wohingegen Neuberg darauf aufmerksam macht, dass gerade bei den lipolytischen Fermenten eine gewisse Spezifität bereits beobachtet worden ist.

Auch Levaditi und Rosenbaum (206) sind der Meinung, dass es sich bei der Blutauflösung durch die Organextrakte von Pankreas und Lymphknoten um die Wirkung von Fettsäuren und deren Seifen handelt, welche aus Neutralfetten durch lipolytische Fermente dieser Organe gebildet werden[1]). Für die Gallenhämolyse kommt Bayer (17) zu dem Schluss, dass es sich dabei nicht um eine osmotische Zersprengung der Erythrozyten, sondern um eine chemische Desintegration ihrer lipoiden Hülle handelt. Wir kommen auf seine Gründe noch bei der Besprechung der die Hämolyse fördernden und hemmenden Einflüsse zurück. Nur soviel sei hier darüber gesagt, dass das Lezithin (und vielleicht andere Lipoide der Blutkörper) von Gallensalzen in Gegenwart von Salzen der Mineralsäuren leichter aufgelöst wird und dass dasselbe vielleicht bei der Gallenhämolyse dasjenige Substrat ist, welches als Receptor fungiert. Die hämolytische Fähigkeit von Stuhlfiltraten beruht nach Grafe und Röhmer (155) auf der Ölsäure, desgleichen ist das wirksame Prinzip der Plazentarauszüge nach Mohr und Freund (254) ölsaures Natron. Auf den Zusammenhang der in tierischen Giften enthaltenen Lysine mit Lipoiden (Kyes, Tallquist) kommen wir erst in Abschnitt IVd zu sprechen. Dass aber die hämolytischen Immunkörper Lipoide seien, leugnet Kurt Meyer (246) mit guten Gründen. Was die Beziehung der mit Äther extrahierbaren Stoffe zur Antikörpererzeugung und Ambozeptorbindung betrifft, so stand die Frage zur Zeit des letzten Sachsschen Berichtes so, dass man den Lipoiden keinesfalls eine ausschlaggebende Rolle im antigenen Material bei der Antikörperauslösung zuschreiben konnte, und bezüglich der Cytotoxinbindung hat Sachs (S. 555) die Vermutung ausgesprochen, „dass die Lipoide das Eindringen der Antikörper in die Zelle begünstigen, dass aber das Haften der Antikörper und damit die Spezifität durch eiweissartige

[1]) Auch morphologisch kann diese Anschauung gestützt werden, wie die unter meiner Leitung über die fettverdauende Kraft der Lymphdrüsen angestellten, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen Stheemanns ergeben haben. Rössle.

Bestandteile, eventuell vom Charakter der Eiweiss-Fett-Verbindungen[1]) bedingt ist[2]). Indessen machen Gottliebs und Lefmanns (152) Untersuchungen es wahrscheinlich, dass Lipoidsubstanzen einen wesentlichen Anteil an der Erzeugung spezifischer Hämolysine haben.

Schliesslich haben vor kurzem Landsteiner und Raubitschek (201) Untersuchungen über die Adsorption von Immunstoffen angestellt, weil nach ihrer Überzeugung die Bindungsreaktionen der Immunkörper mit der sog. Adsorption der Kolloide nahe verwandt sind. Ransoms berühmte Entdeckung von der Aufhebung der Saponinhämolyse durch Cholesterin und die Unschädlichmachung von Toxinen (z. B. Tetano- und Vibriolysin) durch Kolloide sind solche Fälle. Nun besteht nach Landsteiner und Raubitschek auch zwischen Hämolysinen und dem Cholesterin eine Affinität, desgleichen zwischen Lysinen und Neurotoxinen überhaupt und Kolloiden, wie Protagon (Hirnlipoiden), Fettsäuren, Stärke, Eiweisskörpern. Sie glauben, dass die Affinität von Immunstoffen zu gewissen chemischen Bestandteilen der Zellen und die Verbindungsfähigkeit der Toxine mit diesen in kausalem Zusammenhang steht. Durch den Nachweis der genannten Adsorptionsvorgänge wird in der Tat jene schon früher von Landsteiner ausgesprochene Hypothese gestützt, dass die Toxinwirkungen auf Zerstörung normaler Eiweiss-Lipoidverbindungen beruhen.

Solche Anschauungen und Befunde haben sogar auf die Lehre von der künstlichen und natürlichen Befruchtung Schlaglichter geworfen. J. Loeb ist der Ansicht, dass die Bildung von Befruchtungsmembranen auf Fettverflüssigung zurückzuführen ist. Einige dieser membranbildenden, fettlösenden Stoffe verursachen bei längerer Einwirkung die Cytolyse des Eies. v. Knaffl-Lenz (187) hat dann eingehender den Einfluss der Lipoidverflüssigung auf die Cytolyse des Eies studiert. Seine Versuche sprechen (im Gegensatz zur Anschauung Köppes und aller anderen Autoren, welche den Lipoidgehalt der Zellen in die Oberflächen verlegen) nicht dafür, dass das Ei nur in einer Aussenlamelle über Lipoide verfügt, sondern dass diese mit Eiweissstoffen die ganze Zelle durchsetzen. Infolgedessen bewirkt die tatsächlich in einer Verflüssigung der Lipoide bestehende Cytolyse nicht eine Zerstörung der Membran (welche erhalten bleibt, weil sie aus nicht löslichem Eiweiss besteht), son-

---

[1]) Nach Landsteiner und H. Ehrlich (198) vermögen Lipoide allein oder in Kombination mit Serum kräftige bakterizide Wirkungen zu vollbringen. Sie sagen, dass diese Kombination Eiweiss + Lipoid ähnlich arbeitet wie Komplement + Ambozeptor. Die Bakteriolyse ist das Resultat von Veränderungen in den fettartigen Stoffen des Bakterienleibes.

[2]) Vergl. damit Arrhenius: „Das Lezithin dringt wahrscheinlich sehr leicht in die roten Blutkörperchen ein und spielt die Rolle eines Immunkörpers" (Immunochemie S. 159).

dern eine Quellung des Plasmas, da in dasselbe nun nach Zerstörung der Lipoide Wasser eindringt; eine ähnliche Annahme macht er für die Auflösung der roten Blutkörperchen. Wir sehen, dass sich hier wieder die Ansichten über Hämolyse mit denen jener Autoren decken, die (wie Arrhenius vergl. Seite 66 den Angriffspunkt der Hämolysinwirkung in das Innere der Erythrozyten verlegen. Es ist sehr wohl möglich, dass die Ansicht von einer besonders beschaffenen vom Inhalt verschiedenen Hüllschicht sich bald überlebt haben wird. Veränderungen an der Oberfläche, die man durch direkte Beobachtung erhoben hat (E. Albrecht u. a.) können deshalb doch auf Tatsachen beruhen.

c) Künstliche Hämolysine.

(Vergleich der Immunsubstanzen mit chemischen Substanzen bekannter Konstitution.)

Wenn im folgenden von „künstlichen Hämolysinen" oder vom Ersatz von Komplement oder Ambozeptor durch Substanzen bekannter Konstitution die Rede ist, so darf darunter, wie gleich vorausgeschickt werden möge, nicht etwa eine Identität jener Substanzen mit den wirksamen Prinzipien von Komplement und Ambozeptor verstanden werden, sondern es handelt sich vorläufig lediglich um eine Ähnlichkeit der Wirkungen, so dass man, wie in obiger Überschrift ausgedrückt ist, zur Zeit höchstens von einem Vergleich zwischen ähnlich funktionierenden Stoffen sprechen kann. Immerhin gehören diese Forschungen zu den bedeutungsvollsten Ergebnissen, welche die Cytotoxinforschung in den letzten Jahren gezeitigt hat. Da sie fast ausschliesslich, wie so viele andere Probleme, an dem sinnfälligen Phänomen der Hämolyse studiert worden sind, so ist hier der Platz für ihre Besprechung. Vorstösse, in das Verständnis der chemischen Natur der bei den Immunitätsreaktionen wirksamen Körper einzudringen, sind schon früher, und nicht ohne Erfolg unternommen worden. Es sei nur an die von Landsteiner und Jagic (1904) entdeckte Fähigkeit der kolloidalen Kieselsäure erinnert, zusammen mit aktivem Blutserum oder Lezithin hämolytisch zu wirken, und an den Ersatz des Komplements durch Lezithin bei der Schlangengifthämolyse, wie er durch die bekannten Arbeiten von Kyes (1902) festgestellt wurde. Neuerdings ist man jedoch bis zu viel einfacheren hämolytischen Systemen vorgedrungen, die immer noch in manchen Eigenschaften an die komplexen Immunhämolysine erinnern. Den Anstoss zu diesen Fortschritten gaben die Arbeiten Noguchis (281) und von Liebermanns (210). Noguchi ging von der Beobachtung aus, dass sich aus Blut und Organen in Alkohol lösliche, in Äther unlösliche, in Wasser (besser in physiologischer Kochsalzverdünnung) lösliche Seifen gewinnen lassen, die auf gewaschene Blutkörperchen hämolytisch wirken,

während die Anwesenheit von Serum diese Lyse hemmt. Es ergab sich nun eine weitgehende Ähnlichkeit dieser alkohollöslichen Substanzen mit Komplementen: sie erwiesen sich als inaktivierbar durch Lagern und durch Erhitzung, durch Salze und durch schwache Säuren. Etwas später (283) verfolgte Noguchi diese Übereinstimmung von den Seifen aus Extraktlysinen und den Komplementen weiter und prüfte zunächst die blutlösende Kraft der verschiedenen fettsauren Salze, wobei sich ergab, dass die löslichen Seifen die aktivsten sind und die Salze der Ölsäure am stärksten wirken. Aber alle löslichen Seifen verlieren, wenn sie mit Serum vermischt werden, bei halbstündiger Erhitzung auf 56° ihre komplementäre Wirkung. Zudem sind diese serumisierten Seifen bei 0° inaktiv, ihre Wirkung wird durch Säuren und Alkalien ebenfalls aufgehoben; in Berührung mit Hefe-, Leber-, Milz-, Nieren-Zellen verschwindet ihre kompletierende Eigenschaft. Auch noch andere Eigenschaften haben die Seifen mit den Komplementen gemein; es treffen also tatsächlich die von Noguchi für die Charakterisierung der Komplemente zusammengestellten Eigentümlichkeiten (siehe Seite 54) fast völlig auch für die „serumisierten Seifen“ zu, so dass er mit einigem Recht schon in jenen ersten Arbeiten von einem „künstlichen Komplemente“ spricht[1]). Der Gedanke war naheliegend, die in den Säften (Blut und Lymphe) des Körpers enthaltenen Seifen und Fettsäuren als eine Quelle jener durch die Komplemente (im Sinne des alten Buchnerschen Alexins) ausgeübten Schutzkräfte des Organismus zu sehen.

v. Liebermann kam, zum Teil in gemeinschaftlichen Arbeiten mit v. Fenyvessy, auf einem anderen Wege zu denselben Befunden und zu ähnlichen Vorstellungen. Er ging von Studien über das Wesen der Rizinwirkung aus. Das Rizin verbindet sich nach ihm mit dem Stroma der roten Blutkörper. Es enthält eine schwache Säure, die bei der eintretenden Agglutination von den Erythrozyten festgehalten wird. Eine stärkere Säure verhindert diese Bindung. Nun ist das Hämoglobin ein säureartiger Körper und die Säure des Rizins stört die Verbindung des Hämoglobins mit dem Stroma. Umgekehrt bewirkt auch beliebiges Alkali eine Auflösung, indem es sich mit dem Hämoglobin verbindet und das Stroma freimacht. Das Wesen oder die gemeinsame Ursache von Hämagglutination und von Hämolyse besteht also in einer Trennung der Stroma-Hämoglobin-Verbindung, wobei nach v. Liebermann stärkere alkalische Reaktion die Agglutination (Quellung der Hüllen), die stärkere Säurewirkung die Hämolyse in den Vordergrund treten lässt. (Die Hämolyse durch destilliertes Wasser fasst v. Liebermann,

[1]) Nach Noguchi können Oleatseifen auch als bakterizide Komplemente wirken, wenigstens vermehrt eine kleine Menge inaktiven Immunserums die bakterizide Kraft, die den Seifen an sich innewohnt, beträchtlich.

nebenbei gesagt, als Hydrolyse auf). Der Mechanismus der Agglutination durch Rizin (wie auch der durch Kieselsäure, Saponin usw.) ist nun ein ähnlicher wie der durch Immunsera; in beiden Fällen gelingt die nachherige Trennung des Agglutinins und der Erythrozyten durch verdünnte Salzsäure (in NaCl-Lösung); es ist also das Serumagglutinin ein dem wirksamen als Säure erkannten Stoff im Rizin ähnlicher Stoff, mithin wahrscheinlich selbst „ein Gemenge säureartiger Körper". Eine gewisse Menge Alkali vermag hämolytisches Immunserum völlig zu inaktivieren, (unter Erhaltung des Agglutinationsvermögens!), ein Prozess, der durch genaue Neutralisation rückgängig zu machen ist, d. h. es kann dem durch Alkali inaktivierten Serum durch Säure seine aktive Wirkung wieder gegeben werden.

Die Möglichkeit, durch Säure das Agglutinin von agglutinierten Blutkörperchen abzuspalten, bot nun die Aussicht, an den eigentlichen Immunkörper näher heranzukommen. Die Isolierungsversuche v. Liebermanns (212) gediehen aber vorläufig nur so weit, dass durch Behandlung des Salzsäureextraktes der agglutinierten Blutkörper mit Alkohol und weitere, nicht näher zu beschreibende Verarbeitung eine Substanz gewonnen wurde, die nach Zusatz von aktivem Serum deutlich hämolytisch wirkte. Der betreffende, schliesslich gewonnene Extrakt gab die Eiweissreaktionen nicht mehr.

Nachdem so durch v. Liebermann zuerst versucht war, die Natur der Ambozeptoren klar zu stellen, hat er weiterhin in derselben Weise wie Noguchi die Vermutung ausgesprochen, dass die Komplemente des Blutes in den Seifen seines Serums zu suchen seien. Da das letztere genug an solchen enthält, dass eine hämolytische Wirkung (auch auf die eigenen Blutkörperchen) ausgeübt werden könnte, so war die Frage die, welches die Stoffe sind, die die Serum-Seifen unwirksam machen. Dies geschieht z. B. durch Serumalbumin. Von diesem ist uns ja schon bekannt, dass es die hämolytische Wirkung der Seifen hemmt (das Gleiche tun Kalksalze). Liebermanns Vorstellung ist nun die, dass der (säureartige) Immunkörper die Seifen aus ihrer nicht hämolytischen Verbindung mit dem Serum frei macht. Es galt nun noch, die Natur der dem Immunkörper zugrundeliegenden Säure zu finden. So kam Liebermann auf sein künstliches hämolytisches System: er fand nämlich, dass unwirksames Serumalbumin-Seifen-Gemisch durch eine (an sich ebenfalls nicht blutlösende) gewisse Menge Ölsäure hämolytisch gemacht werden kann. Dieses nun hämolytische Gemenge (Serumalbumin-Seife-Ölsäure) kann durch Erwärmen auf 56° während einer halben Stunde so inaktiviert werden, dass nur Agglutination eintritt. Die Zusammensetzung des künstlichen komplexen Hämolysins ist am besten folgende: Oleinsaures Natron 0,5 + Ölsäure 0,5 + Albumin 1,2. In diesem spielt also die Öl-

säure die Rolle des Ambozeptors, das künstliche Komplement besteht aus Albumin und ölsaurem Natron. Die Ölsäure aktiviert das letztere dadurch, dass sie die Verbindung Serumalbumin-Seife zersetzt und die hämolytische Seife freimacht. Diese wiederum wirkt hämolytisch, indem sich die Fettsäure mit dem Stroma, das Alkali mit dem Hämoglobin verbindet.

Liebermann und Fenyvessy (216, 217) haben späterhin die Vergleichsmomente zwischen ihrem künstlichen und den komplexen Immunhämolysinen noch vermehrt. So haben sie gezeigt, dass Verdünnungen auf beide gleichsinnig wirken: die natürlichen wie die künstlichen Komplemente nahmen dabei an Wirksamkeit zu (hydrolytische Dissoziation), die Immunkörper nicht. Gegenüber einem Einwand von Dungerns und Cocas (88), welche für die Annahme, dass es sich wirklich um komplexe, künstliche Hämolysine bei den Liebermannschen Gemischen handelt, forderten, dass sich eine Kältetrennung der als Ambozeptor und Komplement fungierenden Teile bewerkstelligen lasse, haben sie auch den Nachweis dieser erbracht (217). Schliesslich haben sie noch gezeigt, dass steigende Zusätze von Eiweiss oder Pepton wie bei den Immunseren die Hämolyse vermindern oder verhindern.

Was die theoretischen Vorstellungen betrifft, welche v. Liebermann an diese Befunde angeknüpft hat, so hält er es wie Neuberg und Reicher (273) für sehr wohl möglich, dass beim hämolytischen Vorgang eine Lipolyse das Primäre ist und vermutet, dass erst durch die Spaltung der Fette und Lipoide jene Stoffe (Fettsäuren und seifenartige Verbindungen) entstünden, die nach ihm dann die Rolle von Komplement und Ambozeptor spielen. Auch in bezug auf die Entstehung der Antikörper hat er, in dem Bestreben, seine Befunde mit der Ehrlichschen Theorie in Einklang zu bringen, Erklärungen zu geben versucht, denen wir aber vorläufig nicht zu folgen vermögen, da auch sie an dem Problem der Spezifität der Antikörper scheitern.

Aber auch die Bedeutung und die Auffassung der tatsächlichen Befunde von Noguchi und v. Liebermann sind von vielen Seiten angezweifelt worden. R. Hecker (165), v. Dungern und Coca (88), Sachs und Altmann (326) haben übereinstimmend (im Gegensatz zu Noguchi, der den entgegengesetzten Befund notierte) gefunden, dass präparierte rote Blutkörperchen von Seifenlösungen weniger rasch angegriffen werden als nicht präparierte; dies spreche sehr zu Ungunsten der Auffassung von Liebermann, dass Seifen und Komplemente ähnlich gebaute Körper seien. v. Liebermann und v. Fenyvessy (217) bestätigen zwar die Beobachtung, möchten ihr aber aus verschiedenen Gründen keinen ausschlaggebenden Wert beimessen. Man könnte jenen Autoren allerdings entgegenhalten, dass nicht jede Seife für bestimmt

beladene Blutkörperchen das passende Komplement darzustellen braucht. Liebermann und Fenyvessy selbst haben die Verzögerung der Lösung präparierter Erythrozyten durch Seife auf die starke Agglutination und die hierdurch verminderte Angriffsoberfläche zurückgeführt. Von seiten v. Dungerns und Cocas (88), von M. Friedemann und Fr. Sachs (136) und Fr. Sachs (322) sind noch zahlreiche Einwände gegen Noguchi und v. Liebermann erhoben worden. Wir können nicht auf alle Einwände eingehen; am meisten Bedenken erregt wohl die Tatsache, dass Seife bei 0° durch Blutkörperchen gebunden wird (es sei daran erinnert, dass Korschun und Morgenroth das hämolytische Prinzip der Organextrakte ebenfalls bei 0° verankern konnten); ferner dass sich nicht ausschliessen lässt, dass bei der Aktivierung des Ambozeptors durch Seifenserumgemisch ein im letzteren vorhandenes Komplement wirksam ist (Dungern und Coca, Friedemann und Fr. Sachs); diese letzteren Autoren halten die ganze Hämolyse durch die künstlichen Lysine für den Effekt einer Summation der Wirkungen verschiedener hämolytischer Agenzien (Seife, Ölsäure). Ferner dürfe die Beobachtung v. Liebermanns, wonach mit Ölsäure versetzte Blutkörperchen durch Serumzusatz gelöst werden, nicht im Sinne einer Komplementwirkung aufgefasst werden, da Zusatz von erhitztem Serum den gleichen Erfolg habe. Ja, das Serum lasse sich überhaupt durch einfache Stoffe, so durch Natronlauge und andere Alkalien ersetzen (Fr. Sachs). Neufeld und Haendel (276) haben schliesslich noch morphologische Bedenken gegen die Seifennatur der Komplemente vorgebracht: die Seifen sind mit den gallensauren Salzen die einzigen Körper, welche die Erythrozyten restlos auflösen, während die meisten hämolytischen Substanzen (Säuren, Äther, Chloroform, Saponin, Kobralezithid) nur Hämoglobinaustritt bewirken. Auch bei der Lyse durch komplexes Hämolysin bleiben bekanntlich Stroma (und Kern) erhalten.

d) Tierische Blutgifte.

In diesem Abschnitte sollen alle jenen hämolytischen Sekrete und anderen Körpersubstanzen Berücksichtigung finden, die nicht auf immunisatorischem Wege entstanden sind und die nicht in demselben Sinne komplexer Natur sind wie die natürlichen und Immunhämolysine. Es sind auf diesem Gebiet hauptsächlich in Hinsicht auf zwei Gruppen wesentliche Fortschritte zu verzeichnen: die eine Gruppe sind die sogenannten lezithidbildenden Blutgifte, deren Paradigma immer noch das Kobragift ist; die zweite Gruppe umfasst die hämotoxischen Gifte der Darmparasiten.

Während man noch vor wenigen Jahren nicht daran gedacht hätte, dass diesen beiden Gruppen dieselben hämolytischen Prinzipien zugrunde

liegen könnten, ist der heutige Stand der Forschung der, dass sogar nicht nur für die hämolytische Wirkung der Substanzen aus diesen beiden Gruppen dieselben chemischen Körper, nämlich Lipoide, verantwortlich gemacht werden, sondern dass eine allgemein gültige Auffassung sich vorzubereiten beginnt, welche auch für die Immunhämolysine, wie wir im vorigen Kapitel, und für die Organhämolysine, wie wir im Kapitel über die Rolle der Lipoidsubstanzen bei den lytischen Phänomenen gesehen haben, chemisch bekannte und einfach strukturierte Stoffe von Lipoidcharakter als wesentliche Agenzien in Anspruch nimmt. Falls sich diese neuesten Forschungen bewahrheiten, würden wir auf überraschend einfache Formeln für die prinzipiellen Vorgänge bei der Hämolyse gelangen. Überall, wie wir sahen, bei den künstlichen Hämolysinen v. Liebermanns, den künstlichen Komplementen Noguchis, den hämolytischen Organextrakten und -Sekreten (Noguchi, Friedemann, Bayer) stiessen wir auf dieselben einfachen hämolytischen Substanzen, auf Fettsäuren und Seifen. Und nun kommt hierzu erstens das Gebiet der Blutzerstörung durch die giftigen Sekrete von parasitischen Würmern des Darmkanals, in dem sich seit den grundlegenden, klassisch zu nennenden Arbeiten Tallquists (361) die Angaben über die für die Hämolyse verantwortlichen chemischen Körper immer mehr präzisieren, und zweitens das Gebiet der lezithidbildenden tierischen Gifte, welches fast genügend aufgeklärt schien, wenigstens was die chemische Seite einer der beiden zum hämolytischen Gift zusammentretenden Stoffe betraf.

Wir müssen hier zum Verständnis des Folgenden etwas ausholen und daran erinnern, welche Befriedigung die Arbeiten von Kyes hervorgerufen hatten, in denen der wichtige Nachweis erbracht wurde, dass diejenige Substanz des Serums, welche das Kobragift zu einem Hämolysin aktiviert, das Lezithin ist[1]. Hier war zum erstenmal eine der beiden Komponenten in einem komplex erscheinenden Lysin chemisch definiert worden. In den mit dem Schlangengift und seinen Aktivatoren erzielbaren Phänomenen lag noch 1907 das einzige Arbeitsfeld, in dem „das unendliche Gebiet der wahren Chemie mit dem grossen Immunitätskreise tangiert" (Kyes, 193). Nicht nur dies: auch in theoretischer Hinsicht gaben die einschlägigen Forschungen bestimmtere Anhaltspunkte; so erkannte Kyes (193), dass bei der Lecithidbildung (Lezithid ist das Vereinigungsprodukt aus Lezithin und Kobragift) aus dem Lezithin ein Fettsäurerest abgespalten wird, dass es sich somit hierbei um einen synthetischen Prozess, nicht um eine reversible Reaktion handelt. Wir können hier nicht des näheren auf das Hin und

[1]) Das Lezithin aktiviert nach Morgenroth und Carpi (258) auch das Bienengift.

Wider der Meinungsäusserungen, wie sie in den Arbeiten von Noguchi (282), Morgenroth und Carpi (258), Arrhenius (4), Minz (251) und anderen niedergelegt sind, eingehen, sondern wollen uns nur an das obengenannte Problem halten, welches darin besteht, die hämolytischen Prinzipien immer genauer chemisch zu fassen. Nur soviel wollen wir hervorheben, dass Arrhenius (a) überhaupt leugnet, dass die Lezithidbildung auf einer Bindung des Lezithins an das Kobragift beruht. Wer sich für die Einzelheiten, insbesondere auch die Methodik des einschlägigen Forschungsgebietes interessiert, sei auf den eben erschienenen ausführlichen Bericht von H. Sachs (324) im „Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung" hingewiesen.

Gegenüber der ursprünglichen Meinung, dass das Kobragift sich ambozeptorartig verhalte, hoben v. Dungern und Coca (86) hervor, dass im Cobragift zwei ganz verschiedene Bestandteile vorhanden sind, von denen allerdings der eine nach Art eines hämolytischen Immunkörpers von den Blutkörperchen gebunden und durch Zusatz von frischem Serum hämolytisch gemacht wird, der andere jedoch, welcher allein mit dem Lezithin reagiert, garnicht mit den Blutkörperchen in Verbindung tritt. Das Produkt der Reaktion mit dem Lezithin, also das Hämolysin aus Kobragift + Lezithin sei aber gar keine Verbindung von Lezithin und Kobragift (vgl. oben Arrhenius) und besitze auch keine Toxinnatur. v. Dungern und Coca nehmen vielmehr an, dass ein Derivat des Lezithins im sogen. Lezithid vorliege und zwar entstanden durch fermentative Abspaltung von Ölsäure. Morgenroth und Kaya (259), sowie Sachs (325) haben dies zwar bestritten, jedoch blieben v. Dungern und Coca (89) bei ihrer Ansicht und haben sie dahin ergänzt, dass ausser Ölsäure (das Produkt nennen sie „Desoleolezithin") noch flüchtige Fettsäuren bei der Einwirkung des Kobragiftes vom Lezithin abgespalten werden, und zwar vermittelst einer Lipase. Die Spaltungsprodukte der lipolytischen Fermentwirkung, das Desoleolezithin und die Ölsäure sind blutlösend. Was die Hämolyse durch Kobragift unter Mitwirkung von frischem komplementhaltigem Serum beträfe, so beruhe sie auf komplexem Serumhämolysin, dessen hämolytische Wirkung erst dann zur Geltung kommt, wenn die Blutkörperchen etwas Lipase aufgenommen haben[1]). Diese z. T. hypothetischen Ansichten dürften hier nicht so ausführlich erwähnt werden, wenn sie

[1]) Auch Bezzola (31) hat die Beziehungen zwischen Komplement und Lezithin bei der Kobragifthämolyse studiert. Er bejaht die Frage, dass das Lezithin und das aktivierende Prinzip des frischen Meerschweinchenserums für Kobragift verschiedene Körper seien; mit anderen Worten: Die Komplettierung durch das letztere beruht nicht auf seinem Lezithingehalt.

nicht in der Tat für die ganze Auffassung des hämolytischen Vorgangs bedeutungsvoll werden könnten und wenn sie nicht wesentlich durch Ansichten und Befunde anderer Forscher gestützt würden. Schon früher hat Noguchi (282) Zweifel geäussert, ob wirklich das Lezithin als solches bei der hämolytischen Wirkung des Lezithinkobragiftgemisches wirke und betont, dass gewisse Fettsäuren und lösliche Seifen mehr in Betracht kommen dürften. Auch Tallquist und Faust (363) haben anlässlich ihrer noch zu erwähnenden Wurmgiftstudien die Rolle des Lezithins als Aktivator kritisch besprochen und darauf aufmerksam gemacht, dass das Lezithin die hämolytische Ölsäure enthält und andererseits durch seine fettartigen Eigenschaften leicht Eintritt in die Erythrozyten findet: sie sprechen geradezu die Ansicht aus, dass die „Aktivierung" wahrscheinlich nichts anderes als eine Wirkung der Ölsäure sei. Vor allem aber hat J. Bang (10) durch eine gründliche Untersuchung der im Handel vorhandenen sogen. reinen Lezithine gezeigt, dass als Aktivatoren des Schlangengiftes Lezithin gar nicht in Betracht kommen kann. Die Handelspräparate erwiesen sich als nicht rein, sie enthielten Fettsäuren und Seifen, von denen feststeht, dass sie Aktivatoren sind. Die Existenz eines Kobralezithids im Sinne von Kyes wäre danach unbewiesen. Von allen Lipoidstoffen ausser Fetten und Seifen fand er nur Kephalin aktivierend (schon von Kyes und Sachs (1903) als solches erkannt); da aber manches gegen die Rolle dieser Substanz als Aktivator bei der Kobragifthämolyse spricht, so vermutet er die eigentlichen Aktivatoren in Neutralfetten oder Fettsäuren.

Anhangsweise sei noch bemerkt, dass Belonowski (21) Neues über die hämolytische Wirkung und den Wirkungsmechanismus des Arachnolysins (Kreuzspinnengiftes) beigebracht und Ishizaka (179) das Habuschlangengift studiert hat. Dies letztere erwies sich ebenfalls als durch Lezithin (auch für unempfindliche Blutkörperchen) aktivierbar. Es ist thermostabil, das mit ihm vereinigte Hämorrhagin thermolabil. Von den Befunden Belonowskis möge noch erwähnt werden, dass Arachnolysin auch auf Leukozyten toxisch wirkt (Leukolyse, Vernichtung der phagozytären Eigenschaften) und dass von derselben Tierart Erythrozyten und Leukozyten sich gegenüber diesem Gifte verschieden verhalten können; so sind die Meerschweinchen-Erythrozyten unempfindlich, die Meerschweinchen-Leukozyten empfindlich. Dies beweist freilich nur, dass die letzteren Endoaktivatoren (aktivierende, in den Blutzellen selbst gelegene Stoffe) besitzen können. Der Unterschied zwischen dem Verhalten der verschiedenen Blutzellenarten wäre also nicht so merkwürdig.

Wir kommen nun zur Besprechung der hämolytischen, von Darmparasiten ausgeschiedenen Gifte. Wenn wir „ausgeschieden" sagen, so ist damit eine Behauptung aufgestellt, die nicht vollkommen genau den

erwiesenen Tatsachen entspricht. Erwiesen ist in den anzuführenden Arbeiten nur, dass sich im Extrakt der betreffenden Würmer ein Hämotoxin gefunden hat. Der Vorgang der Sekretion derselben durch die Würmer ist nicht sichergestellt, für einige kaum zu bezweifeln; für andere Arten gilt wieder, wie wir gleich sehen werden, ein anderer Modus des Freiwerdens des Giftes aus dem Tierkörper. Den Ausgangspunkt für die Erforschung der anämisierenden Wurmgifte gab die Arbeit Tallquists (361) über die „Pathogenese der perniziösen Anämie, mit besonderer Berücksichtigung der Bothriocephalus-Anämie". Wir müssen auf sie wegen ihrer Bedeutung etwas ausführlicher eingehen: Die Proglottiden des breiten Bandwurms geben im frischen Zustand keine löslichen, hämolytischen Substanzen ab, wohl aber durch Mazeration, also auch bei ihrer Autolyse, welch letztere sehr rasch nach ihrer Abstossung vom Wurmkörper eintritt. Hierbei wird nun ausser dem Hämolysin auch ein Hämagglutinin und ein proteolytisches Ferment frei. Die hämolysierende Substanz erwies sich als ein Lipoid, ist koktostabil und besitzt keine antigenen Eigenschaften, ist auch nicht komplexer Natur. Sie löst das Blut von Säugern, Vögeln und Fischen. Das Blut von Mensch und Kaninchen ist besonders empfindlich. Bei der Lösung wird die Substanz von den Erythrozyten gebunden.

Im Gegensatz hierzu ist das Agglutinin thermolabil, wasserlöslich, antigenisch. Seine Einspritzung in den Tierkörper löst die Bildung eines Präzipitins aus. Behandlung von Kaninchen mit Wurmsubstanz erzeugt Anämie und Abmagerung, die agglutinierende Substanz allein verursacht nur letztere; per os gegeben, tut sie auch dies nicht. Bei oraler Einverleibung tritt keine Präzipitinbildung ein. Dem Wurmagglutinin kommt für das Zustandekommen des Krankheitsbildes keine wesentliche Bedeutung zu.

Die intravenöse Injektion des hämolytischen Lipoids hat höchstens geringe intravaskuläre Zerstörung von Blut zur Folge (Serum hemmt die Lyse durch das Lipoid). Bei tödlicher Vergiftung erscheint das Blut auffallend dunkel, und die Serumabscheidung findet besonders langsam statt. Das Lipoid, in Pillenform per os genommen, macht Anämie. Diese Anämie lässt sich beim Tiere — wegen der hämoblastischen Gegenleistung des Knochenmarks — nicht hoch steigern, gleichgültig, auf welchem Weg das Gift beigebracht wird. Eine erhöhte Resistenz der Erythrozyten, auf der die Begrenzung der Anämisierbarkeit ebenfalls beruhen könnte, ist nicht festzustellen. Tallquist vergleicht sein lipoides Wurmgift mit den Lipoiden der Organhämolysine von Korschun und Morgenroth. In Gemeinschaft mit Faust (363) analysierte er bald darauf das hämolytische Prinzip des Bothriocephalus-Lipoids und fand es in der Ölsäure. Die Frage, welchen Eigenschaften die Ölsäure ihre hämolytische Wirkung verdankt, beantworteten sie dahin, dass erstens ihr Charakter als ungesättigte Verbindung sie

dazu befähigt[1]), und dass zweitens ihr Eindringungsvermögen in die Substanzen der Blutkörperchenmembran wahrscheinlich eine grosse Rolle beim Zustandekommen der Lyse spiele (der Ölsäurecholesterinester hämolysiert stark!). Nach Fütterung von Bothriocephalus-Lipoid fanden sie hämolytisch wirkende Substanzen im Inhalt des Ductus thoracicus. Ihre Vorstellung geht dahin, dass der Cholesterinester der Ölsäure im Darm so gespalten wird, dass das Cholesterin in den Fäzes abgeht, die Ölsäure als Seife (hämolytisch wirkendes ölsaures Natron) ins Blut übergeht. Neuerdings hat Faust (99) den Nachweis erbracht, dass unter normalen Bedingungen Ölsäure und ölsaures Natron vom Darm aus zur Resorption gelangt. Wiederholte stomachale Einverleibung führte zu einer Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl des Blutes. Analog diesen künstlichen Anämisierungen durch Wurmgift und sein hämolytisches Prinzip, die Ölsäure, haben Reicher und Morgenroth (319) Kaninchen experimentell mit Kobralezithid anämisch gemacht; das Gelingen dieses Versuches ist in Hinsicht auf das Seite 78 über die dem Kobralezithid zugrunde liegenden hämolytischen Substanzen Gesagte im Vergleich zu den im Wurmlipoid wirksamen von Bedeutung.

Der Gedanke lag natürlich nahe, dass ähnliche Zusammenhänge bei anderen anämisierenden Wurmkrankheiten vorliegen möchten. In der Tat hat Weinberg (385) im Kochsalz-Auszug aus Sklerostomen vom Pferd (Strongylus armatus, Palisadenwurm) ein thermostabiles Hämolysin gefunden, das ausser Pferdeblut auch andere Tierblutarten löst. Die Köpfe der Parasiten waren reicher an Gift als ihre Eingeweide. Extrakte aus anderen Pferdedarmparasiten (Oxyuris, Ascaris megalocephala, Tänien) wirkten nicht blutlösend; es besitzt also nur der einzige Parasit, der sich vom Blut nährt, ein Hämolysin. — Für Anchylostomum duodenale hat schon Berti (29) die Produktion eines hämolytischen Gifts angegeben, genauer untersucht wurde es erst kürzlich von Preti (307); es ist nach ihm alkohol- und ätherlöslich, koktostabil; wasserlöslich erst nach Trypsinverdauung; wie bei den anderen Wurmgiften erstreckt sich seine Wirkung auf zahlreiche Blutarten (Mensch inbegriffen); durch Lezithin wird sie gesteigert.

e) Hemmung und Beförderung der Hämolyse. Resistenz der Blutkörperchen.

Da neuerdings die Beeinflussung des hämolytischen Vorgangs auch durch Substanzen bekannter chemischer Konstitution Interesse und Bedeutung gewonnen hat, so mögen in diesem Abschnitt unsere Kennt-

[1]) Sowohl die freie Ölsäure als ihr Natriumsalz hämolysieren, während die Natriumsalze der beiden gesättigten Fettsäuren, der Stearin- und Palmitinsäure, dieselben Blutarten nicht hämolysieren.

nisse auch hierüber, nicht bloss über antihämolytische Wirkungen durch spezifisches Antizytotoxin erörtert werden. Gerade über die letzteren, die früher eine intensive Bearbeitung gefunden hatten, wobei insbesondere die Möglichkeit der Antikörperbildung gegen jede von den drei haptophoren Gruppen des komplexen Zytotoxins erörtert worden war, liegt aus der neuesten Zeit wenig vor. Es sei nur die Arbeit Zebrowskis (396) erwähnt. Er beantwortet die Frage, ob die Hemmung der Hämolyse bei Erzeugung von Antihämolysin auf Bindung des Ambozeptors oder auf der Erzeugung von Präzipitin beruht, dahin, dass ein stark präzipitierendes Antiserum keineswegs die sensibilisierende Wirkung eines entsprechenden Serums verhindert, woraus er schliesst, dass im antigenen hämolytischen Serum jedenfalls Präzipitinogen und Ambozeptor voneinander unabhängige Bestandteile sind.

Im allgemeinen kann die Hemmung der Hämolyse auch durch chemisch einfache Mittel bei komplexen Lysinen entweder durch Störung des Ambozeptors oder durch eine Inaktivierung des Komplements erfolgen. Dies muss natürlich jeweils festgestellt werden. So ist bekannt, dass erhöhte Salzkonzentration des Mediums zwar nicht die Bindung des Ambozeptors an die Zelle, wohl aber die Wirkung des Komplements hindert. Dass das Komplement durch Kalziumchlorid, Magnesiumchlorid und Bariumchlorid seine Reaktionsfähigkeit mit Immunkörper beladenen Erythrozyten verliert, haben v. Dungern und Coca (86) gezeigt. Einen Unterschied zwischen der Empfindlichkeit von Normal, und Immunserum gegen die Salzfreiheit des Mediums fanden Sachs und Teruuchi (330). Die hämolytische Wirkung von normalem Meerschwein-Serum war in salzlosem Medium (isotonische Rohrzuckerlösung) nicht nur nicht herabgesetzt, sondern gegenüber dem Erfolg in physiologischer Kochsalzlösung gesteigert. Das entgegengesetzte Resultat ergab der hämolytische Versuch mit Immunserum: Hier erfuhr das Komplement im salzfreien Mittel eine irreversible Inaktivierung. Auf Grund hier nicht näher zu erörternder Gründe und Beobachtungen erklären die Autoren die Zerstörung des Komplements durch die Wirkung eines fermentähnlichen Bestandteiles des Serums, dessen Angriffsfähigkeit von seiner Konzentration und von der mehr oder weniger intakten Beschaffenheit des Komplements abhängt. Kyuzo Tsudo (194) hat diese Versuche im grossen und ganzen bestätigt und sich auch ihrer obigen Auffassung angeschlossen, nur hält er jenen fermentartigen Stoff für einen erst durch Lagern des Serums entstandenen. Es soll nach ihm im frischen Serum nicht vorhanden sein. Dass die Lösung von Blutkörperchen durch Normalhämolysin im Vakuum abgeschwächt ist, also durch Sauerstoff gefördert wird, behauptet Ciuffo (68). Nach Kindborg (184) wird die hämolytische (und die bakterizide) Kraft eines

Serums durch Fibrin abgeschwächt und zwar leidet hier nach seinen Angaben der Ambozeptor; denn das mit Fibrin versetzt gewesene Immunserum ist nicht mehr durch Normalserum, wohl aber durch neuen Immunkörper zu komplettieren. Diese Behauptungen stehen nicht im Einklang mit den früher angeführten Befunden von Bergel (25). Antihämolytische Stoffe hat ferner Wassmuth (373) in den Leukozyten nachgewiesen: So hemmen Kaninchenleukozyten die Lyse von Meerschweinchenerythrozyten durch Kaninchenserum. Der hemmende Körper ist inaktivierbar. Von den verschiedenen Organbreien zeigte nur der aus Milz antihämolytische Eigenschaft. Wichtig ist, dass die Schwächung der Lyse durch Leukozyten sich auch auf bakterielle Hämolysine erstreckt. Über Hemmungen der Hämolyse durch kolloide Stoffe (Eiweisskörper und Lipoide) findet man Angaben bei Dautwitz und Landsteiner (74), Kurt Meyer (245 ff.), sowie bei Landsteiner und Raubitschek (200). Serum hemmt alle möglichen Arten von Hämolyse: Lyse durch Organextrakte (Korschun-Morgenroth, Noguchi [284]), Lyse durch Seifen [Noguchi ebendort, Liebermann (211), Friedemann und Fr. Sachs (136)], Lyse durch Gallensalze (Lüdke 226, Bayer 16). Lüdke (226) und Scandaliato (338) haben gezeigt, dass wiederholte Galleninjektionen beim Tiere die antihämolytische Wirkung von dessen Serum steigert.

Die Hemmungen der chemischen Hämolyse sind noch näher bestimmt worden. Nach Bayer (16) ist die Ursache der Behinderung der Gallenhämolyse durch Normalserum nicht in seinem Cholesterin- oder Lezithingehalt zu sehen, sondern im Serumglobulin und Serumalbumin bedingt.

Dieser Ansicht ist auch Kurt Meyer (246), ebenso für die Seifenhämolyse. Was diese letztere betrifft, so wird sie nach v. Liebermann (211) nicht nur durch Serumalbumin, sondern durch Kalk- und Magnesiumsalze aufgehoben (hier wie bei der Inaktivierung von Immunserum z. B. durch Kalziumchlorid ist der Grund der nämliche: nämlich die Überführung des im Serum vorhandenen fettsauren Alkali durch das Kalksalz in die schwerlösliche Kalkverbindung). Dasselbe haben Friedemann und Sachs (136) angegeben. Diese Autoren haben auch die Beeinflussung der Seifenhämolyse durch Säuren und Laugen studiert. Die Bedingungen, denen die Seifenhämolyse durch Zusatz von Proteinen unterliegt, konnten von Donati und Satta (82) nicht ganz geklärt werden. Die Tatsache, dass die Anwesenheit von Proteinen (Eieralbumin, Serum) die Blutkörper vor dem Angriff von Basen und vor Lysinen der Bakterienleiber schützt, führt Arrhenius (5) auf die Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit durch die genannten Substanzen zurück.

Die Studien über die Hemmung der Hämolyse haben, wie wir noch ausführlicher im Schlusskapitel sehen werden, auch schon praktische Gesichtspunkte und Erfolge gezeitigt. Bekanntlich hat die Entdeckung Ransoms, dass die Saponinhämolyse durch Cholesterin verhindert wird, dazu geführt, dass seitdem die Lipoide, insbesondere Lezithin und Cholesterin eine grosse Rolle in der Erforschung der einfachen hämolytischen Gifte spielen. Wir erinnern hier nur daran, dass das Cholesterin die Aktivierung des Kobragiftes durch Lezithin hemmt (Sachs und Kyes). Preti (317) hat auch für ein Wurmgift das gleiche vor kurzem festgestellt: Lezithin steigert die Wirkung des Anchylostonumhämotoxins, Cholesterin neutralisiert sie. Der erstere Befund von Sachs und Kyes hat nun durch Reicher und Morgenroth eine Übertragung in vivum erfahren, indem eine Hemmung der Anämisierung von Kaninchen mit Kobralezithid vermittelst Cholesterinfütterung gelang und Reicher (309) berichtete sogar schon von günstigen Erfolgen durch Cholesterindarreichung bei anämischen Menschen.

Wenn wir uns nun zu denjenigen Agenzien wenden, welche eine Beschleunigung der Hämolyse verursachen, so seien auch hier diejenigen immunisatorisch-spezifischer Art vorausgeschickt. Solche die Hämolyse fördernden Immunsubstanzen eigentümlicher Art haben E. Friedberger und Moreschi (131) entdeckt. Behandelt man Kaninchen mit einem für Kaninchenblut spezifischen hämolytischen Ziegenserum, so tritt durch Zusatz von solchem Kaninchenserum zum hämolytischen System nicht etwa eine Hemmung (durch vorhandene Antiambozeptoren), sondern im Gegenteil eine Beschleunigung ein. Diese letztere Wirkung ist streng spezifisch, d. h. es wird nur die hämolytische Fähigkeit eines Ziegenambozeptors (für Kaninchenblut) unterstützt. Die beschleunigende Substanz wird an die mit dem Ambozeptor beladenen Blutkörperchen gebunden, aber durch diese Verankerung kaum nachweisbar verbraucht. An unbeladene Erythrozyten kann sie gar nicht verankert werden; sie verträgt eine Erhitzung auf 68° während 1 Stunde. Wir wollen diese Befunde hier nur registrieren, ohne auf die Erklärungsmöglichkeit einzugehen und nur erwähnen, dass die beiden Entdecker dieses Phänomen mit der Überempfindlichkeit in Zusammenhang bringen. Sollte sich diese Beziehung bewahrheiten, so ständen wir hier vor der höchst bedeutsamen Tatsache einer greifbaren zellulären Anaphylaxie. Friedberger und Bezzola (128) haben das Beschleunigungsphänomen noch näher verfolgt und gefunden, dass ausser der Beschleunigung sich auch eine Verstärkung der Hämolyse bemerkbar macht; so wird eine unterlösliche Dosis zu einer löslichen dadurch, dass auf die genannte Weise die beladenen Blutkörperchen die fördernde Substanz absorbieren. Die Absorption fanden sie jetzt im geraden Verhältnis zur Stärke der

Beladung. Den ganzen Vorgang erklärten sie nun durch eine Zulenkung des Komplements zum Erythrozyten.

Es ist bei Beurteilung dieser Verhältnisse erstens immer daran zu denken, dass eine Förderung durch Wegfall von Hemmungen erzeugt sein kann und dass zweitens zahlreiche Fälle auch in der eigentlichen Immunitätsforschung bekannt sind, wo bei bestimmten Konzentrationen der wirksamen Substanzen Maxima und Minima des Effekts beobachtet werden [1]. Ja, es ist bei solchen Versuchen auch immer zu berücksichtigen, dass ein und dieselbe Substanz zwei verschiedene Wirkungen auf die Zellen ausüben kann, von denen die eine bei höherer Konzentration in die Erscheinung tretend die andere, welche die niedrige Konzentration braucht, an der Entfaltung hemmt (vgl. Arrhenius, Bemerkung gegen die „oide", wie Toxoide, Agglutinoide usw.).

Wir können auch auf die Förderung der einfachen chemischen Hämolyse nur kurz eingehen. Nur die Fälle, in denen das Eindringen hämolytischer Substanzen in die Blutkörperchen durch andere Stoffe erleichtert wird, seien erwähnt. Lässt man auf Blutkörperchen z. B. zuerst Lezithin und dann Säuren einwirken, so werden Blutkörperchen leichter als durch Säuren allein gelöst und zwar um so leichter, je länger das Lezithin gewirkt hat (Arrhenius [4]). Hierher gehört wohl auch die Erhöhung der hämolytischen Wirkung des Trioleins durch Alkohol (festgestellt von Arrhenius (4) und die der blutlösenden Kraft von Lipoiden überhaupt (Sachs und Rondoni [329]). Ähnliches liegt auch vor bei der Verstärkung der Gallenhämolyse durch Salze [2]. Während andere Arten von Hämolyse, wie wir gesehen haben, so z. B. die Serum-, die Vibriolysin- und die Schlangengifthämolyse, durch Salze behindert werden, wird die Gallenhämolyse befördert, wahrscheinlich weil Lezithin durch Gallensalze im Beisein von Salzen besser aufgehellt wird. Bayer (17, 18) hat dann diese Abhängigkeit der Aufnahme von Gallensalzen in Lipoide vom Salzgehalt der Lösung noch theoretisch näher geklärt. Es handelt sich um Wirkungen der gallensauren Salze auf die Verhältnisse der Oberflächenspannung.

Vielleicht beruhen auch die durch v. Dungern und Coca (87) einer genaueren Bearbeitung unterzogenen Verhältnisse der Hämolyse durch isotonische Salzlösungen auf der verschiedenen Empfindlichkeit der in verschiedenen Blutkörperchenarten vorhandenen Lipoide gegen bestimmte Salze. Einige Blutarten zeigen geradezu eine spezifische

[1] Auch für die Hämolyse durch Kombination von Kieselsäure und frischem Serum haben v. Dungern und Coca (88) betont, dass Lösung bei bestimmtem Massenverhältnis beider Komponenten zustande kommt. Vermehrung der einen bewirkt Hemmung.

[2] Auch die bakteriolytische Wirkung der Galle wird durch Salze gefördert. Die hämolytische wird übrigens nach Bayer auch verstärkt durch Abbauprodukte des Eiweisses (Pepton, Albumosen, Aminosäuren), Kohlensäure und Mineralsäure.

Widerstandslosigkeit gegen einzelne Salze; z. B. werden Rinderblutkörperchen meist von Magnesiumsulfat rasch und stark gelöst; menschliches Blut ist am empfindlichsten gegen Kalziumchlorid, weniger gegen Zucker (von diesem werden wiederum Hundeerythrozyten stark gelöst).

Hiermit kommen wir auf die Hemmungen der Lyse zu sprechen, insoweit sie in der verschiedenen Beschaffenheit der Blutkörperchen selbst bedingt sind. Hier ist vor allem die jedem Forscher auf diesem Gebiet geläufige Beobachtung zu erwähnen, dass die Resistenz der Blutkörperchen nicht nur zwischen den Individuen einer Art schwankt, sondern dass sich in jeder Blutprobe Erythrozyten sehr ungleicher Empfindlichkeit zusammenfinden. Die Ursache der verschiedengradigen Resistenz ist zuweilen aufzufinden; so stellte Kurt Meyer (245) fest, dass die Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchenspezies gegenüber Saponin um so grösser ist, je mehr Cholesterin im Verhältnis zum Lezithin sie enthalten. Hier liegt ein Fall vor, in dem dieselbe Substanz im Erythrozyten und ausserhalb dieselbe Art Hemmung vollbringt. Reicher fand in den schon erwähnten (Seite 80) Versuchen, dass sich bei durch Cholesterinfütterung behandelten anämischen Patienten das Blut mit Cholesterin anreichern liess und dass deren Blutkörperchen dann eine erhöhte Resistenz gegenüber Saponin aufwiesen.

Schliesslich dürfte die noch unaufgeklärte erhöhte Widerstandsfähigkeit ambozeptorbeladener Blutkörperchen ein besonderes Interesse haben. Rössle hat schon früher (1904) gefunden, dass spezifisch präparierte Erythrozyten gegenüber allen möglichen schädigenden Einflüssen thermischer, chemischer und elektrischer Natur bedeutend resistenter sind als native Blutkörperchen, während sie ja den Angriffen des passenden Komplementes ohne weiteres anheimfallen; von Hecker (165) und durch v. Dungern und Coca (88) wurde dann (entgegen einer Angabe Noguchis, die erhöhte Resistenz von ambozeptorbeladenen Blutkörperchen gegenüber Seifenhämolyse) konstatiert und, wie wir gesehen haben als Argument gegen die Seifennatur der Komplemente vorgebracht. Auch gegenüber der Kombination ölsaures Natron-Normalserum erwiesen sich immunkörperbeladene Blutkörper unempfindlicher (v. Dungern und Coca).

Ob die Resistenzverhältnisse der verschiedenen Zellen gegenüber bestimmten lösenden Substanzen zu einer Klassifikation der Zellen berechtigen, dürfte vorläufig noch zweifelhaft erscheinen. Levaditi und Rosenbaum (206) haben auf Grund des Verhaltens der Spirochäten gegenüber dem Kobragift und den Extrakten von Organen, kurz gegenüber „zootoxisch“ wirkenden Stoffen deren systematische Stellung dahin präzisieren zu können geglaubt, dass sie sozusagen einen Übergang zwischen Protozoen und Bakterien darstellen.

V. Agglutinine.

Im allgemeinen ist über das Phänomen der Hämagglutination, wie wir sehen werden, in den letzten Jahren nicht viel gearbeitet worden. In seiner praktischen Bedeutung tritt es hinter die augenfälligere Hämolyse zurück und wird deshalb als diagnostisches Merkmal weniger benützt, während umgekehrt die Bakteriolyse aus denselben Gründen an Brauchbarkeit in praktischer Hinsicht nicht an die Agglutination der Bakterien heranreicht. Wenn wir die letztere in diesem Kapitel öfter mit heranziehen werden, so geschieht es, weil man ihrer bei der Lösung theoretischer Fragen über Agglutination nicht entraten kann und weil viele Arbeiten, welche in dieser Hinsicht wichtige Resultate enthalten, an dem Objekt der Bakterien gemacht sind.

Was zunächst die Beziehung der Agglutination zur Lyse im allgemeinen betrifft, so hat sich die ursprüngliche Meinung von Ehrlich und Morgenroth, wonach Lyse und Agglutination nicht die Wirkungen einer und derselben Substanz sind, immer mehr Geltung verschafft. Nur v. Baumgarten hält noch an der entgegengesetzten Meinung fest. In dem Bestreben, diese Frage zu entscheiden, sind einige Fortschritte zu verzeichnen. Das wichtigste Ziel war, die lysinogenen und agglutinogenen Gruppen in einem Antigen (Blut, Bakterien) voneinander zu trennen, wobei beide, isoliert eingespritzt, nur je einen Antikörper, entweder vom Lysin- oder vom Agglutinintypus, geben durften oder die eine Gruppe zu zerstören, so dass das injizierte Antigen nur mehr die eine Reaktion auslöste. Wir erinnern daran, wie hierfür schon durch die Untersuchungen von Dubois, Friedberger und Moreschi, Sachs, Hess und Römer Beispiele gegeben worden sind, wobei zum Teil die Trennung jener Gruppen durch chemische Einwirkungen gelang. Denselben Weg schlug neuerdings Frouin (137) mit Erfolg ein: Injiziert man Kaninchen mit Azeton gewaschene Blutkörperchen vom Hunde, so erhält man ein ausschliesslich agglutinierendes Serum. Die in Azeton lösliche Substanz hingegen erzeugt eingespritzt ein reines Hämolysin. Beide so erhaltenen Sera sind inaktivierbar. Spritzt man beide Fraktionen, gewaschene Blutkörperchen und Azetonrückstand, gleichzeitig ein, so gewinnt man ein Serum, dessen hämolytische Kraft 5—6 mal grösser sein soll als wenn man nur die in Azeton löslichen Stoffe verwendete.

Ferner ist, hauptsächlich zur Lösung theoretischer Probleme, die Abhängigkeit der Agglutination von physikalischen und chemischen Bedingungen genauer studiert worden. Konrich (190) hat sich mit dem Einfluss von Wärme und Zeit auf den Ablauf der Agglutination beschäf-

tigt und festgestellt, dass höhere Temperatur nur wenig die agglutinierende Wirkung der Sera begünstigt (bestimmt an zahlreichen Bakterienarten). Bemerkenswert ist hierbei, dass die bei 55° gewonnenen Zahlen gegen die bei geringerer Erwärmung zurückbleiben. Immerhin lassen sich für die Wirkung der Immunsera Temperaturoptima finden, wie es auch umgekehrt für die einzelnen Bakterienarten jeweils günstigste Temperaturen gibt, wo sie am besten agglutiniert werden.

Anders wirkt die verschiedene Zeitdauer auf den Enderfolg der Versuche, vor allem ist für die Agglutination durch Normalsera die Dauer der Beobachtung ausschlaggebend (die Wärme fast einflusslos). Für die Beurteilung des Ausfalls von Agglutinationsproben wird von mehreren Seiten z. B. von Lewin (207) darauf aufmerksam gemacht, dass bei solchen Prüfungen Maxima und Minima der Serumwirkung zu beobachten sind, d. h. dass die Agglutination nicht gleichmässig mit fallenden Dosen abnimmt. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist nach Arrhenius (5) der Konzentration des Agglutinins proportional und nimmt mit der Höhe der Temperatur zu. Was die chemische Empfindlichkeit des Agglutinins betrifft, so erwähnen v. Liebermann und v. Fenyvessy (218) gelegentlich ihrer Versuche zur Reinigung und Isolierung der Immunkörper, dass die hämolytische Kraft eines spezifischen Immunserums durch Säuren stärker angegriffen wird als die agglutinierende. Wegen der in Kapitel IV, 3c besprochenen etwaigen Säurenatur der Immunkörper selbst möge auch angeführt werden, dass Fettsäuren in geringen Mengen nur agglutinierend, nicht hämolytisch (wie in grösseren Dosen) wirken [1]. Auch das Rizin enthält, wie wir oben gesehen haben, als agglutinierenden Bestandteil eine Säure (v. Liebermann).

Ferner sei nochmals daran erinnert, dass die Agglutinine jener Anschauung die festeste von allen ihren Stützen zu geben scheinen, welche den Antikörpern Kolloidnatur vindiziert. Es soll sich (vergl. Biltz 34), bei der Agglutination um die Adsorption eines gelösten Kolloids (Agglutinin) durch ein festes Kolloid (Bakterienleiber) handeln. Bei Bürgi (48) findet man alle jene Vergleichsmomente aufgezählt, welche der Vorgang der Agglutination mit der Fällung kolloidaler Lösungen gemeinsam hat, u. a. die Wichtigkeit der Anwesenheit von Salzen, die Verhinderung beider Phänomene durch übermässig grosse Mengen der fällenden Substanz, die Verschiedenheit des Erfolgs bei Einbringung des Reagens auf einmal oder in Portionen. Eine weitere zwingende Analogie sieht Bürgi (48)

[1]) Dem möge die Beobachtung über das Verhältnis von lytischer zu agglutinierender Wirkung durch Säuren überhaupt nach Arrhenius (4) gegenüber gestellt werden: Bei stärkerer Säurewirkung tritt nur Agglutination ein, indem die Hülle der roten Blutkörperchen koaguliert und hierdurch der Austritt des Blutfarbstoffs verhindert wird (oder das Hineindringen der H-Ionen). Bei starker Agglutination tritt deshalb die Lyse zurück und nimmt wieder zu, wenn die Agglutination bei geringem Säurezusatz abnimmt.

in der Ähnlichkeit der Wirkung von Normalagglutininen auf Blutkörperchen und Mastixsuspensionen. Es ergab sich nämlich bei Untersuchung zahlreicher Sera auf zahlreiche Bakterienarten, dass die Agglutinationskraft der ersteren für letztere immer gleich abgestuft war. Wenn z. B. ein stark agglutinierendes Serum die Bakterienart A stark und die Art B mässig agglutinierte, so wirkte ein schwaches Serum auf A mässig, auf B schwach. Die Reihenfolge der Sera in bezug auf ihren Titer war folgende: am stärksten agglutinierte immer Rinderserum, dann abnehmend die Sera von Pferd, Ziege, Hammel, Huhn, Gans, Hund, Kaninchen, Mensch, Meerschwein; in der gleichen Reihenfolge wurden von diesen Seren Mastixsuspensionen ausgeflockt.

Bürgi ist infolge dieser Übereinstimmung der Meinung, dass für die Normalagglutination physikalisch-chemische Verschiedenheiten der Sera mit Wahrscheinlichkeit verantwortlich zu machen seien. Derselbe Autor hat weiterhin (49) seine Befunde noch erweitert und auch seine Schülerin Mamlock (232) fand, dass jeweils ein bestimmtes Normalserum entweder alle Bakterien stark oder alle schwach agglutiniert; dies spricht nach ihnen für ein einheitliches auf alle Bakterien wirkendes Normalagglutinin.

In neuester Zeit hat sich nun van Calcar um die Theorie der Agglutination bemüht und Befunde beigebracht, welche die Anschauung Paltaufs über die engen Beziehungen zwischen Agglutination und Präzipitation zu stützen geeignet sind. Er bestätigt auch die Abhängigkeit der Agglutination von der Anwesenheit von Salzen (Bordet, Eisenberg und Volk); befreite er, nach eigener Methode, ein stark agglutinierendes Serum durch Dialyse von Salzen, so wurde diesem hierdurch sein agglutinierendes Vermögen genommen. Was die Identität von Agglutination und Präzipitation betrifft, so stützte er sich auf frühere Versuche besonders von Porges, nach denen der Suspensionszustand von Bakterien von deren Eiweissabsonderungsvermögen abhängig sein musste. Ein Versuch v. Calcars sei kurz erwähnt: Bringt man in eine Bakterienemulsion Serumglobulin, das durch Alkali eben gerade aufgelöst ist und fügt tropfenweise Asparagin- oder Glutaminsäure zu, so tritt typische Agglutination auf. Säure ausscheidende Bakterien können nun auch ohne diesen Zusatz das Globulin präzipitieren, so dass sie also eigentlich damit sich selbst ausfällen. Ein anderer Beweis von Calcar dafür, dass Präzipitation und Agglutination Hand in Hand gehen, ist folgender: Impft man ein Serum, welches spezifische Bakterienfiltratpräzipitine gegen eine Bakterienart enthält, während der Präzipitation mit nichtspezifischen Bakterien irgend einer anderen Art, so werden diese agglutiniert. Die Präzipitation war mithin spezifisch, die Agglutination ist hier nicht spezifisch und als eine Folge der ersteren anzusehen.

v. Calcar kommt somit zu dem Schlusse, dass das Agglutinin ein Präzipitin ist, das bei seiner fermentartigen Wirkung im Bakterienprotein die Entstehung von Stoffen herbeiführt, die einen im Bakterienprotein vorhandenen Stoff niederschlagen. Ähnliche Ausserungen zählt die Literatur schon; von neueren Autoren spricht auch Arrhenius (5) mit Duclaux bei der Agglutination von einer „Koagulation" des Bakterieninhaltes. Interessante Zusammenhänge von Agglutination und Präzipitation lieferten auch Beobachtungen von Beaujard und Henri, sowie von Moreschi. Beaujard und Henri (19) teilen folgenden Befund mit: Vermischt man die gewaschenen Blutkörperchen von Kaninchen, die intraperitoneal mit Eiereiweiss behandelt worden sind, mit 20% Eiweisslösung, so werden sie stark agglutiniert. Der Autor vermutet, dass in den Resten anhaftenden Serums ein Präzipitat erzeugt wird. Moreschi (256) hat folgendes gesehen: Kaninchenerythrozyten, die mit einer an sich nicht agglutinierenden Dosis des entsprechenden Immunserums (von der Ziege) beladen werden, verklumpen beim Zufügen kleiner Mengen von präzipitierendem Serum schnell und stark, wenn man als präzipitierendes Serum ein gegen das Eiweiss derjenigen Tierspezies gerichtetes Serum verwendet, welche den Ambozeptor geliefert hat (in der von Moreschi bewiesenen Kombination war es Antiziegeneiweiss-Serum vom Kaninchen). Man sieht, dass die beiden letzten Fälle viele Ähnlichkeit miteinander haben. Wir erinnern hier auch an die oben mitgeteilten Fälle von Beschleunigung der Hämolyse durch präzipitierende Sera. Nicht ganz verständlich im Zusammenhalt mit dem Gesagten ist die Angabe Guyots (162), dass Blutkörperchen durch Fixation mit Formalin ihre Agglutination nicht einbüssen, weder gegen Normalsera, noch gegen bakterielle und pflanzliche Hämagglutinine. Ficker und Arloing haben dies bekanntlich schon früher für Bakterien festgestellt. Guyot (163) hat auch dies noch untersucht und ist der Ansicht, dass die bakterielle Hämagglutination nicht auf einer Sekretion von Stoffen durch die Bakterien beruht, sondern dass sie eine Reaktion zwischen den Körpern der Blutzellen und der Bakterien darstellt.

Schliesslich sei noch über einige neue Quellen von Agglutininen berichtet. Landsteiner und Raubitschek (200) haben in den Samen von Papilionazeen Hämagglutinine gefunden. Zum Unterschiede von den ebenfalls agglutinierenden Stoffen wie Rizin, Abrin, Robin und Krotin sind die Kochsalzauszüge aus Bohnen, Erbsen, Linsen und Wicken atoxisch. Die Eiweissnatur der wirksamen Substanz ist wahrscheinlich (wie für das Rizin). Systematische Untersuchungen von M. v. Eisler und v. Portheim (96) über das Vorkommen von pflanzlichen Hämagglutininen ergaben (unter 99 daraufhin geprüften Pflanzenspezies) solche nur bei 6 Arten, lauter Daturaarten. Auch hier waren die Extrakte

ungiftig. Mit dem Serum derjenigen Blutarten, die agglutiniert wurden, trat Präzipitation ein. Antigene Eigenschaften hatten die Extrakte nicht. Schliesslich fand Landsteiner (196) in Kochsalzauszügen menschlicher und tierischer Tumoren, am häufigsten bei Sarkomen, zuweilen recht beträchtliche Agglutinationskraft für verschiedene Blutarten. Weder das Serum, noch die Organe besassen in den gleichen Fällen (von tierischen Geschwülsten) Agglutinine.

VI. Präzipitine.

1. Theorie der Präzipitation.

Über die Analogien, welche zwischen der Agglutination und der Präzipitation bestehen und welche zu einer einheitlichen Auffassung beider Vorgänge bei zahlreichen Autoren geführt haben, ist im vorigen Kapitel das Nötige gesagt worden. Auch die Lyse ist in diesen Vergleich mit hereinbezogen worden. So sind nach Bail und Hoke (6) die Bakteriolysine und die Präzipitine nicht verschiedene Stoffe, sondern nur verschiedene Erscheinungsformen der Serumaktivität; die Bakteriolyse soll nichts anderes wie eine Präzipitation innerhalb des Bakterienleibes sein. Ferner hat unter den Phänomenen der Immunität gerade die Präzipitation schon zahlreichen Autoren, neuerdings Salus (333) und van Calcar (51) die Analogisierung mit den Vorgängen bei der Verdauung nahe gelegt. Die Ähnlichkeit besteht in der Fähigkeit des Organismus, die Bildung spezifisch wirksamer fermentartiger Substanzen zu erlernen, der Unterschied darin, dass dies in dem einen Falle durch den Verdauungstraktus geschieht, während im anderen Falle diese Neuerwerbung in die Blutbahn verlegt ist. van Calcar erwähnt z. B. den Fall, dass ein Hund die Fähigkeit erlangen kann, Pferdeserum (das durch Dialyse vom Globulin durch Ausfällung befreit ist), in seinem Darmkanal zu zerlegen. Nach Salus geht die Produktion neuer humoraler Verdauungsenzyme nur bis zur Bildung von anomalen Fermenten oder Fermentoiden, die nicht spalten, wohl aber fällen und binden können. Für den Organismus birgt jedoch die Erlernung eines neuen Verdauungsvorganges eine Gefahr in sich; diese Gefahr äussert sich in der Überempfindlichkeit. Dieser gefahrvolle Zustand besteht in der Möglichkeit einer raschen Spaltung des parenteral eingeführten Eiweisses durch die erlernte „anomale Verdauung". Durch sie werden die giftigen Zersetzungsprodukte des parenteral eingeführten Eiweisses, sonderlich Aminosäuren und sauer reagierende Polypeptide (van Calcar) rasch frei: Ähnliche Gedankengänge findet man bei Heilner (165a). Tatsächlich nimmt nach van Calcar bei der Präzipitinreaktion der Säure-

gehalt der Flüssigkeit zu; das Präzipitat gibt Globulin-Reaktion. In Übereinstimmung hiermit steht, dass das spontan in Immunseris während des Lagerns entstehende Präzipitat ebenfalls sich in jeder Hinsicht wie Globulin verhält; auch dieser Niederschlag beruht auf der Entwickelung von Aminosäuren, von denen bekannt ist, dass sie noch in grossen Verdünnungen Globulin zu fällen vermögen. Dass nach van Calcar auch bei der Agglutination Säurewirkungen wesentlich mitspielen können, ist oben mitgeteilt worden. Friedemann und Friedenthal (132) haben die Vermutung ausgesprochen, dass speziell die Kernstoffe mit der Präzipitation etwas zu tun haben könnten; wir können auf die Gründe nicht näher eingehen; sie sind physikalisch-chemischer Natur; die Autoren berufen sich insbesondere auf die Ähnlichkeit der Fällungen der in den Zellkernen vorhandenen Nukleoproteide (Histone) mit der spezifischen Präzipitation (vergl. dazu auch Landsteiner [197]).

Über die Eigenschaften der präzipitierenden und der präzipitablen Substanz hat W. A. Schmidt (341) einiges Neue mitgeteilt, vornehmlich in Hinsicht auf deren Widerstandsfähigkeit gegenüber Erhitzung, über die Resultate ist schon im Kapitel über „Antigene" berichtet worden, es soll hier nur nochmals kurz auf die für den Nahrungsmittelchemiker und für den Gerichtschemiker wichtige Frage von der Thermostabilität der präzipitablen Substanz hingewiesen werden. Schmidt zeigte, dass sie in trockenem Serum ein zweistündiges Erhitzen auf 110° aushält. Die Erhitzung von Serum in wässeriger Lösung kann während 30—60′ bei 70° geschehen, ohne die präzipitable Substanz wesentlich zu verändern; diese wird selbst durch einstündiges Erwärmen auf 90° nicht gänzlich vernichtet. Hochwertige Sera erwiesen sich zur Reaktion mit erhitztem Eiweiss am wenigsten geeignet, eine Angabe, die mit Erfahrungen von Fornet und Müller (116) nicht übereinstimmt. Die Technik der Autoren war allerdings nicht die gleiche. Was die Thermostabilität des Präzipitins anlangt, so prüfte Schmidt diese durch Erhitzen verdünnten Serums mit dem 6fachen Volumen Kochsalzlösung, zur Verhütung der Gerinnung). Bei halbstündiger Erwärmung auf 70° verloren die Verdünnungen etwa ein Drittel ihrer präzipitierenden Kraft, Erwärmung über 75° wurde nicht ertragen.

An anderer Stelle (342) hat Schmidt Erfahrungen über die Hemmungen der Präzipitation durch erhitztes Präzipitin einer- und erhitztes Präzipitogen andererseits niedergelegt. Er bestätigte die schon früher gesicherte Tatsache, dass inaktiviertes Präzipitin die Niederschlagsbildung durck aktives präzipitierendes Serum, und zwar in spezifischer Weise hemmt und erklärt, wie die früheren Autoren diesen Befund durch den Verlust der labilen präzipitierenden Gruppe und hierdurch bedingte erhöhte Affinität der haptophoren Gruppe. Hingegen konnte er eine

gleiche hemmende Eigenschaft für das inaktivierte Präzipitogen im Gegensatz zu Eisenberg (1903) nicht finden. Wenigstens war weder eine deutliche, noch eine spezifische Fällungshinderung durch das „Präzipitogenoid" zu bemerken; es bestand also keine Analogie mit dem obigen „Präzipitoid". Während jene Hemmung der Präzipitinreaktion durch das „Präzipitoid" kaum eine praktische Bedeutung erlangen dürfte, ist ein anderes, theoretisch gleich interessantes Phänomen zur Unterstützung der Uhlenhuthschen Reaktion verwertet worden, nämlich die Löslichkeit einer spezifischen Fällung im Überschuss der antigenen Substanz. Dehne (75) hat diese von Michaelis (1904) entdeckte Erscheinung dazu benutzt, um bei zweifelhaftem Ausfall der Uhlenhuthschen Probe noch die Möglichkeit einer bestimmten Diagnose über die Herkunft fraglichen Materiales zu haben; die Erscheinung ist ziemlich spezifisch, eine Lösung findet höchstens noch in der Blutlösung verwandter Tiere statt, so dass der Autor von einer „spezifischen Löslichkeit" spricht. Ist also z. B. eine bestimmte Fällung im Überschuss von menschlichem Serum löslich, so geht daraus hervor, dass das betreffende Blut vom Menschen stammt.

2. Über das Vorkommen von Präzipitinen im Blut.

Die Frage, ob unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ohne beabsichtigte Immunisierung, also spontan Präzipitine im Blute auftreten, ist oft in Angriff genommen worden. Wenn wir von dem Teil des Problems absehen, bei dem es sich um die Reaktion auf resorbiertes eigenes Körpermaterial handelt, worüber im Kapitel über die Iso- und Auto-Antikörper gehandelt werden wird, und absehen von der hochwichtigen, schon weiter oben berührten Frage von den normalen und abnormalen Nährstoff-Antikörpern, so kommen hier nur die Untersuchungen in Betracht, welche sich mit der Präzipitin-Reaktion gegen die mit der Nahrung eingeführten fremden Eiweisse beschäftigen und die, welche sich die Auffindung von antiparasitären präzipitierenden Substanzen zum Ziel gesteckt haben. Die erstere Frage hat natürlicherweise, seit dem die Atrophie der Säuglinge zum Teil als die Folge der Vergiftung mit fremdem Eiweisse aufgefasst wird, für die Kinderheilkunde grosses Interesse gewonnen; nachdem zuerst von mehreren Autoren vergeblich darnach gefahndet worden war, hat Moro (262) in 2 (von 22) Fällen im Blute atrophischer Säuglinge nach künstlicher Ernährung Präzipitin für Kuhmilch nachweisen können.

Bertarelli (27) hat nur nach Einbringung grosser Mengen von Kuhmilch in den Magen bei jungen Kaninchen das Auftreten von spezifischen Präzipitinen im Blute gesehen.

Was die Bildung solcher bei Beherbergung von tierischen Parasiten anlangt, so konnte Tallquist (361) im Gegensatze zu Isaac und van den Velden (1904) im Serum der mit Bothriocephalus latus behafteten Menschen keine Antistoffe gegen die von diesem Parasiten ausgeschiedenen Giftstoffe finden. Hierher gehört in gewissem Sinne auch die Feststellung von Joest (177), dass die Blasenflüssigkeit von Echinococcus und von Cysticercus tenuicollis keine antigenen Eigenschaften besitzt, und dass schon demgemäss das Serum echinokokken-kranker Tiere kein Präzipitin auf Blasenflüssigkeit enthält. So auch Gherardini (148). Fleig und Lisbonne (110) machen allerdings gegenteilige Angaben und behaupten sogar, dass die bei den Wirtstieren nachweisbaren Präzipitine nach der Exstirpation der Wurmzysten bald aus dem Blute verschwinden, so dass man sich von der Gründlichkeit der Entfernung der Parasiten an der Hand der Präzipitinreaktion praktisch vergewissern könnte. Auch Ghedini (147) will spezifische Präzipitine bei Anchylostomun- und Askaris-Trägern gefunden haben.

Hierher gehört schliesslich die Entdeckung von Fornet über das Vorkommen von präzipitierenden Substanzen im Serum von Syphilitikern aus verschiedenen Stadien der Krankheit. Den Ausgangspunkt hierzu bildete seine mit Schereschewsky (117) gemachte Beobachtung, dass klares Filtrat aus syphilitischer Leber mit dem Serum eines mit syphilitischem Lebermaterial behandelten Kaninchens einen Niederschlag gibt. Es sind also in syphilitischer Leber Luespräzipitinogene vorhanden. Die Idee, es könnten sich in frühen Stadien der Syphilis im Serum der Kranken solche Präzipitinogene, im Serum von älteren Fällen dazu passende Präzipitine finden, schien sich zu bewahrheiten, indem dieselben Autoren zusammen mit Eisenzimmer und Rosenfeld (118) zeigen konnten, dass beim Zusammenbringen von Luetiker-Serum und Paralytiker-Serum Niederschläge entstehen, deren Spezifität durch genügende Kontrollen gesichert wurde. Diese Beobachtung wurde von Blumenthal und Citron (67) bestätigt; jedoch üben Plaut, Heuck und Rossi (304) an der Methode Kritik, indem sie hauptsächlich an der Spezifität der Reaktion zweifeln, und sie reden der Wassermannschen Luesdiagnose mittelst der Komplementablenkung das Wort. Fornet und Schereschewsky (119) bleiben hiergegen bei ihren Befunden, betonen, dass es sich bei der Komplementbindungsmethode ja sicher gar nicht um die Mitwirkung von luetischen Antikörpern handelt und wiederholen, dass sie spezifische Präzipitinogene überwiegend bei Luetikern, Präzipitine hauptsächlich bei Tabikern und Paralytikern gefunden haben. Sie geben aber selbst zu, dass ihre Präzipitatreaktion mehr theoretisch bedeutungsvoll als praktisch-diagnostisch von Wert ist. Jedenfalls kann man sagen, dass es von nicht zu übersehender Bedeutung wäre, wenn

tatsächlich und noch in anderen Fällen Sera aus verschiedenen Stadien ein und derselben Krankheit Fällungen miteinander geben sollten; es wäre jedoch von Interesse, ob dies auch mit dem Serum ein und desselben Individuums möglich wäre.

3. Cytotoxinforschung im engeren Sinne.

Die Cytotoxinforschung im engeren Sinne begreift die vorwiegend mittelst der Präzipitinreaktion nachweisbaren Antikörper in sich, welche im tierischen Körper auf die Einführung von Zellen und Sekreten fremder Organe entstehen. Neuerdings ist zum Nachweis dieser Antikörper auch vielfach die Komplementbindungsmethode verwendet worden; um eine genügend vollständige Übersicht über die Cytotoxinforschung im obigen Sinne zu erhalten, müssen wir auch die mittelst dieser Methode gewonnenen Ergebnisse berücksichtigen. Es muss aber gleich hier zur Charakterisierung des Standes der ganzen Frage vorausgeschickt werden, dass auch die Methode der Komplementablenkung nicht über die Schwierigkeit weghilft, dass es kaum gelingt, eine höhere Organspezifität bei Behandlung von Tieren mit Zellen der Parenchyme zu erreichen. Man erhält immer stark wirksame Hämolysine, die insbesondere die Versuche, die Organismuswirkung der Cytotoxine zu studieren, sehr stören. Dies liegt nicht allein daran, dass es schwer ist, die zu Antigenen verwendeten Organe blutfrei zu bekommen. In einer grösseren, nicht veröffentlichten Versuchsreihe habe ich selbst vor einigen Jahren mit A. Wilke in Kiel versucht, durch äusserst sorgfältige Durchspülung des Gefässystems blutleer gewaschene Organe zu erhalten. Die Sera der mit diesen behandelten Tiere zeigten jedoch immer noch stark hämolytische Kraft; diese kann entweder davon herrühren, dass — wie bekannt — schon geringe Spuren Bluts als Antigen für die Erzeugung von Hämolysinen genügen, oder dass die mitverimpften Gefässwände und das Stützgewebe der Organe, vielleicht sogar die Parenchymzellen selbst zahlreiche Rezeptoren mit den Blutkörperchen gemeinschaftlich besitzen; kurz, es scheint, als ob es, wenn man auf chemische Eingriffe in das Antigenmaterial verzichtet, auf keine Weise gelingt, wirklich spezifische Organzellenantikörper zu erhalten. Die relativ besten Erfolge scheinen mit genuinem Zellmaterial noch dann zu erzielen zu sein, wenn man als Versuchstiere Vertreter weit entfernter Tierarten wählt, z. B. Vögel mit Organzellen höherer Säugetiere behandelt. Auf die Erfolge, die durch die physiologisch-chemische Verarbeitung des Antigenmateriales vor der Injektion in bezug auf die Erhöhung der Spezifität der Antikörper gewonnen sein sollen, wollen wir erst weiter unten eingehen. Eines jedoch scheint aus den sonst nicht recht erfolgreichen

Cytotoxinstudien mit ziemlicher Übereinstimmung hervorzugehen, das sind sozusagen die verwandtschaftlichen Beziehungen der Organe in biochemischer Hinsicht. Schon Forssner (1905) hatte darauf aufmerksam gemacht, dass Leber und Nieren mehr gemeinschaftliche Gruppen zu enthalten scheinen, als z. B. Leber und Milz oder Nieren und Milz. Dieser Befund ist noch öfter, in letzter Zeit z. B. wieder von Cesaris Dchmel und Sotti (62), von Fiessinger (104), von Grund und von Fleischmann und Davidsohn (111) erhoben worden. Diese letzteren Autoren haben noch die interessante Beobachtung gemacht (die sich übrigens schon bei Sata (336) erwähnt findet), dass die Organzellenantikörper auch in bezug auf die Art, nicht nur in bezug auf das Organ, unspezifisch sind, indem z. B. ein gegen Meerschweinchenleber gerichtetes Antiserum auch ziemlich lebhaft mit Mäuseleber reagierte. Hingegen fanden sie, dass das Blutserum, als Antigen benutzt, Antiserum von viel strengerer Artspezifität ergibt, und, was besonders bemerkenswert in Hinsicht auf die Beziehungen des Blutserums zu den Organen ist, dass Antiserum-Serum nur in geringem Masse Organzellen-Antikörper enthält. Auf diese sich biologisch ausdrückende Verschiedenheit der Eiweisskörper des Blutserums einerseits, der Organe andererseits, hat auch Horiuchi (174) aufmerksam gemacht. Zahlreiche Autoren haben versucht, den Cytotoxinen durch Absättigung mit Blutkörperchen die hämolytische Komponente zu nehmen, um die organspezifische rein zu erhalten (Sata, Forssner, Grund). Ihre Angaben lauten jedoch meist dahin, dass hierdurch die Organismuswirkung, geringer die in vitro, aber auch die letztere bis zur Unkenntlichkeit abgeschwächt wird. Sartinara (335) will durch Benützung von Hühnern als Antiserumlieferanten rein cytotoxische, nicht hämolysierende Antinebennierensera, allerdings mit gleichzeitiger neurotoxischer Wirkung, erhalten haben. Eine auf physiologischer Grundlage aufgebaute Methode zur Untersuchung der Wirkungen spezifischer Cytotoxine hat Bayer (15) ausgedacht; sie prüft die funktionellen Störungen, die Veränderungen der Organleistung unter dem Einfluss der spezifischen Toxine. Der Gedanke wäre ausgezeichnet, das einzige Beispiel, auf das der Autor seine Methode angewendet hat, entspricht jedoch nicht ganz den Voraussetzungen; es betrifft die Alteration der Muskelerregbarkeit unter dem Einfluss von Saponin, ist also ein gewöhnlicher toxikologischer Versuch.

Wir haben nun noch die verschiedenen Cytotoxine, deren Erzeugung versucht wurde, nach deren verschiedenen antigenen Substanzen aufzuzählen: gegen Blutplättchen haben Chevrel und Roger (63), Le Sourd und Pagniez (357), Sacerdotti (321) spezifische Sera erzeugt und auch bei Gruber und Futaki (161) findet sich ein solches erwähnt. Das Antiblutplättchenserum, das Chevrel und Roger in Händen hatten,

besass in vitro plättchenlösende, das von Sacerdotti Plättchen agglutinierende Eigenschaften. Die intravenöse Injektion des Serums hatte nach dem letzteren Autor ein Verschwinden der Blutplättchen aus dem Blutstrom zur Folge. Was die Beziehungen der Plättchen zu Erythrozyten betrifft, so übte das Antiblutplättchenserum auch agglutinierende und lösende Wirkung auf Blutkörperchen aus, ein Antierythrozytenserum blieb hingegen ohne Wirkung auf Blutplättchen. Nach Hajem bedingt ein Mangel an Blutplättchen das Ausbreiten der normalen Zusammenziehung der Blutgerinnsel; nach Sourd und Pagniez (357) hindert dementsprechend ein Antiblutplättchenserum die gehörige Retraktion des geronnenen Blutes. Demees (76) hat präzipitierendes Serum gegen Hämoglobinlösungen zu erzeugen vermocht, dies Serum wurde bemerkenswerterweise weder von Erythrozyten gebunden, noch veränderte es das Hämoglobin in den Blutscheiben. Über Hepatotoxine liegen aus der neuesten Zeit Angaben von Fiessinger (104), Pearce (292), Fleischmann und Davidsohn (111) vor. Die Spezifität ist gerade bei ihnen, besonders wegen ihrer starken Blut- und Nierenwirkung recht zweifelhaft. Ein Antidickdarmserum beschrieb Bélonowski (22), ein Gastrotoxin Bolton (36). Selbst die direkte Berührung dieser Antisera mit dem antigenliefernden Organ hatte keine spezifische Wirkung zur Folge. Günstigeres, ja allzu Günstiges berichtet Slatineanu (373) von seinem thyreotoxischen Serum, es bewirkte in geringen Dosen eine Hyperfunktion der Schilddrüse, kenntlich an vermehrter Sekretion kolloider Substanz. Hingegen reagierte ein Antihammelschilddrüsenserum von Schücke (347) gleicherweise mit allen übrigen Organen des Hammels. Wenn wir noch hinzufügen, dass auch gegen Nebennieren (Gildersleeve [149], Ritchie [313]), gegen Glaskörper (Possek [306]), gegen diesen und gegen andere Gewebe des Auges (Paul [290]), gegen Hypophyse (Masay [236]), gegen Thymus (Ritchie [313]), gegen Eierstock (delle Chiaje [64]), gegen Plazenta (Frank (123), König [188]), gegen Corpus luteum (Miller [250]) Sera von recht fragwürdiger Spezifität erzeugt wurden, so haben wir mit den Autoren den ganzen Kreis der Organe bis zur Erschöpfung abgegangen und es bleibt der Zukunft nichts vorbehalten, als ein Serum gegen Nabelschnüre.

Mehr Interesse verdienen die „spezifischen" Neurotoxine und die Kotpräzipitine. Die letzteren wegen ihrer theoretisch-biologischen und diagnostischen Bedeutung, die ersteren deshalb, weil neurotische Komponenten ja auch in den anderen Organcytotoxinen vorhanden, ja selbst auch in vielen Blut- und vielen Bakteriengiften vorhanden sind. Es handelt sich also auch hier vornehmlich um die Frage, ob die sogenannten spezifischen, mit Injektion von Nervensubstanz immunisatorisch erzeugten Neurotoxine spezifische Eigenschaften haben. Armand-

Delille (2) hat nach dem Muster von Delezenne (1900) von Enten und Meerschweinchen durch Behandlung mit Hundehirn ein neurotoxisches Serum erhalten; es bewirkte intrazerebral injiziert progressive Somnolenz, Kontrakturen und Zuckungen und den Tod nach einigen Stunden. Histologisch fanden sich Chromatolyse und Neurolyse; die Pia wies Hyperämie und Ekchymosen auf. In vitro wirkte das Serum nur schwach hämolytisch, es gab mit Hirnemulsion kein Präzipitat und war thermostabil. Goldbaum (151) hat diese Versuche bestätigt; sein Serum war für die Tierart, welche das Antigen geliefert hatte, spezifisch. Rossi (318) hat versucht, getrennte Antikörper gegen weisse und graue Substanz zu erhalten. Mit welchen Einschränkungen die Versuche von Armand-Delille und Goldbaum für eine spezifische Hirnwirkung sprechen, werden wir weiter unten sehen.

Die Befunde, die mit Kotpräzipitinen erhalten wurden, sind besonders deswegen interessant, weil sie zeigen, wie denaturalisiert das Material in biologischem Sinne ist, das den tierischen Körper schliesslich verlässt. Man bedenke, dass die Fäzes ja mehr als Darmsekret denn als Residuen der Nahrung aufzufassen sind. Die Untersuchungen gingen zuerst von der praktischen Frage aus, ob eine Fälschung von Kot (Hundekot wird in der Lederindustrie als Beizmaterial verwendet) mittelst der Präzipitinmethode nachweisbar ist. Es ergab sich, dass tatsächlich Kot als artspezifisches Antigen wirksam ist, dass die Zusammensetzung der Nahrung für die Antigenwirkung des Kotes belanglos ist und dass die Kotpräzipitine auch Niederschläge im homologen Blutserum erzeugen (Brezina [41]). Hingegen reagieren umgekehrt Blutserumimmunsera mit dem Kotextrakte jenes Tieres, welches das Antigenserum geliefert hat, nur schwach oder gar nicht. Einschlägige Angaben findet man auch bei Fürstenberg (138). Etwa gleichzeitig teilten dann Brezina mit Ranzi (43) und Wilenko (390) Versuche mit, die den Zweck hatten, die einzelnen Darmabschnitte durch die biologische Reaktion zu differenzieren. Nach Wilenko reagiert ein Kotimmunserum am stärksten mit Kotextrakt, geringer mit Dickdarminhalt, schwach mit Kochsalzextrakt des Dünndarminhalts. Aber mit einem gegen menschliches Blutserum gerichteten Immunserum gibt menschlicher Dünndarminhalt die stärkste Fällung, Fäzes lassen kaum eine solche erkennen. Die gegen die Inhalte der einzelnen Darmabschnitte getrennt erzeugten Antisera reagieren am stärksten mit den homologen Extrakten. Die Natur der zugrundeliegenden Antigene blieb unerforscht; es sind ja wegen der Vermengung von Speiseresten, wechselnder Darmflora [1]) und Veränderung der Darmsekrete

[1]) Vergl. hiermit den Befund von Fornet (114), nach welchem Typhusimmunserum im klaren Extrakt von Typhusstuhl einen Niederschlag erzeugt, auch wenn aus dem Rektuminhalt keine Bazillen zu züchten sind.

mannigfache Möglichkeiten in dieser Hinsicht vorhanden. Die Hoffnung der drei genannten Autoren, die Kotpräzipitine zur Diagnostik von Darmleiden verwenden zu können, hat sich bisher nicht erfüllt. Aus den Tabellen Wilenkos ist jedoch zu entnehmen, dass bei Diarrhöe das Menschenserumimmunserum auffällig häufig gegen sonst mit den Fäzes Niederschläge gab, was offenbar bei normalem und trägem Stuhlgang nicht der Fall zu sein pflegte. Mittelst Kotpräzipitinen konnten R. Kraus und Wilenko (192) noch zeigen, dass die Entleerungen bei Cholera nur aus Wasser und Salzen ohne Serumeiweiss aus dem Blute bestehen; denn Serumpräzipitin gab, wie es für normale Stühle schon oben erwähnt ist, auch mit Filtrat von Cholerastuhl kein Präzipitat.

Bevor wir diesen Abschnitt verlassen, möge noch kurz auf die Organismuswirkung der Cytotoxine im allgemeinen hingewiesen sein, so wie wir in einem früheren Kapitel (vergl. Seite 185) schon Einiges über die Wirkung injizierter Immunhämolysine gesagt haben. Römer (316) hat seine bekannte Hypothese, wonach der Altersstar der Linse durch Giftwirkungen bedingt sei, die von cytotoxischen, bei der senilen regressiven Metamorphose der Gewebe entstandenen Substanzen herrühren, neuerdings mit neuen Hinweisen zu stützen versucht; zwar liessen sich im Serum starkranker Menschen keine Rezeptoren (Präzipitine) gegen Linseneiweiss finden, aber beim Erwachsenen überhaupt sollen solche mittelst der Methode der Komplementablenkung nachweisbar sein, während sie im Serum des Neugeborenen fehlen. Da nun die Linsenkapsel für die Ambozeptoren und für die Komplemente nicht ganz undurchlässig ist, so ist im Prinzip die Möglichkeit der Schädigung des Linsengewebes durch solche Körper gegeben.

Ein anderes augenärztliches Problem hat zur Nedden (269) mit Hilfe der Cytotoxine in Angriff genommen, nämlich die Beziehungen zwischen Nieren und Netzhaut. Er will durch Injektion von nephrotoxischem Serum in die Carotis communis des homologen Tieres herdweise Retinalerkrankung erzielt haben, während dies durch Normalserum, auf die gleiche Weise beigebracht, nicht bewirkt wurde.

Injektionen cytotoxischer Sera sind von sehr zahlreichen Autoren unternommen worden. Aus eigener Erfahrung kann ich sagen, dass man keine selektiven Wirkungen auf diejenigen Organe erhält, die als Antigen gedient haben. Gegenseitige Behauptungen, z. B. von Beebe, sind von Pearce und Jackson (293) widerlegt worden. Aus den Arbeiten von Pearce (292) ist hervorzuheben, dass die Thromben und Nekrosen der Leber, die man sowohl durch Injektion von Hämolysinen wie von Cytotoxinen im allgemeinen erhält, als Effekte der in den betreffenden Seren vorhandenen Agglutinine angesehen werden müssen. Fiessinger (105) hat schon 45 Minuten nach

Einspritzung von Hämolysinen Zellvakuolisierung in der Leber, später ausgedehntere Entartungsherde und an ihrer Stelle (etwa nach 40 Tagen) schon Bindegewebswucherung gesehen. Sata (336) beschreibt ebenfalls sowohl in den spezifischen wie in anderen Organen als das Resultat von Cytotoxineinwirkung Blutungen, Nekrosen, Rundzelleninfiltrationen, Entartungen, trübe Schwellungen. Auch die direkte Einspritzung in die Organe ergab keine anderen Befunde, in vitro erlitten Organstücke durch spezifische cytotoxische Sera ebensowenig charakteristische Veränderungen.

Ähnlich verhält es sich nun auch mit dem Einfluss neurotoxischer Sera auf das Zentralnervensystem. Armand-Delille (2), der, wie wir schon berichtet haben, bei Injektion solchen Serums ins Gehirn Auflösungserscheinungen an Ganglienzellen und Nervenfasern beschrieben hatte, teilte später (23) selbst mit, dass auch hämolytisches und „hepatotoxisches" Serum intrazerebral beigebracht den Tod zur Folge hat. Zuletzt ergänzte er (3) diese Studien dahin, dass es nicht gelingt, diesen Erfolg zu erzielen, wenn das „hepatotoxische" Serum nur mit den Nukleoalbuminen der Leber bereitet ist. Sollte sich wirklich die polytoxische Kraft der Organcytotoxine auf diese Weise auf eine elektive einschränken lassen, wie auch Bierry, Petit und Schäffer (83) angeben, so wäre dies eine Feststellung, die für die Cytotoxinforschung von grosser Wichtigkeit wäre. Nur kurz erwähnt sei die interessante Beobachtung von Centanni (60), dass Implantation von Organen durch gleichzeitige Injektion homologer cytotoxischer Sera in dem Sinne beeinflusst wird, dass die Resorption jener aufgepfropften Gewebe schneller erfolgt. Bereits angeheilte Organe sind hingegen von gleicher Unempfindlichkeit wie normale. Konkurriert die Injektion eines cytotoxischen Serums mit einer experimentellen Infektion, so erhält, wie Cesaris-Dehmel und Sotti (62) mitgeteilt haben, letztere einen hämorrhagischen Charakter und verursacht den letalen Ausgang, der ohne das Cytolysin nicht eingetreten wäre.

4. Zur forensischen und hygienischen Verwertung der Präzipitinreaktion.

Der Präzipitinreaktion als forensischer Methode zur Unterscheidung von Blut verschiedener Herkunft ist in den letzten Jahren in der Komplementablenkungsmethode eine gewichtige Konkurrenz erwachsen. Auf diesen Punkt soll jedoch erst bei der im nächsten Kapitel durchgeführten vergleichenden Bewertung beider Methoden eingegangen werden. Hier sei nur soviel bemerkt, dass aus den Anforderungen der Praxis heraus sich kaum ein Bedürfnis nach einer Verfeinerung der Methoden der Blutdifferenzierung ergeben haben dürfte; mit anderen Worten, für die praktischen

Fälle genügte die Uhlenhuthsche Methode vollkommen. Ihre Ausführung hat auch in den letzten Jahren keine wesentlichen Veränderungen in bezug auf Technik und Methodik erfahren.

Ihr Anwendungsgebiet hat sich aber noch etwas erweitert, insbesondere ist sie für veterinärpolizeiliche Zwecke weiter ausgearbeitet worden. W. A. Schmidt (340) gelang die Erzeugung hochwertiger Muskeleiweiss-Antisera durch Verwendung von filtriertem (Berkefeld-Kerzen) Muskelpresssaft. Nach ihm sind zur Fleischdifferenzierung Serum - Antisera nicht geeignet; z. B. reagiert ein gegen menschliches Serum gerichtetes Immunserum nur schwach mit menschlichem Muskelsaft. Fiehe (103) hingegen hat auch mittelst Antipferdeserum-Serum gute Resultate bei der Suche nach Fälschungen von Fleischwaren mittelst Pferdefleisch gehabt. Es war selbst ein Gehalt von nur 10% Pferdefleisch mit jenem Serum nachweisbar. Popp (305) hat ebenfalls Erfahrungen über Beimischungen verschiedener Fleischsorten in Würsten gesammelt. Bedingung für die Möglichkeit des Nachweises ist natürlich, dass die reaktionsfähigen Eiweisskörper bei der Zubereitung nicht etwa (wie bei den Leberwürsten) durch Kochen zerstört sind. Dagegen hindert Pöckelung, Räucherung, Würzung, jahrelange Aufbewahrung des Fleisches in getrocknetem Zustande nach Uhlenhuth die Identifizierung der Fleischart nicht. Nahe Verwandtschaft des Eiweisses (wie zwischen Pferd und Esel) bildet ja allerdings auch hier ein unüberwindliches Hindernis. Die Untersuchungsmethode, wie sie Uhlenhuth, Weidanz und Wedemann (369) jüngst nochmal angegeben haben und die auch in die Ausführungsbestimmungen zum Fleischbeschaugesetz (Zentralblatt für das Deutsche Reich 1908 S. 59) aufgenommen ist, basiert übrigens auch auf der Verwendung von Antisera, die durch die Vorbehandlung von Kaninchen mit Pferdeblut oder Pferdeserum (nicht Pferdefleischsaft) gewonnen sind. Hüne (175) hat sich mit der Anwendung des biologischen Verfahrens zum Eiweissnachweis in Fettgewebe und ausgelassenem Fett (Schmalz) befasst; es gelingt nach ihm ohne Schwierigkeit, die Herkunft solchen Fettes wegen der beigemengten Eiweissspuren anzugeben. Für die Untersuchung anderer Nahrungsmittel dürfte es ferner wichtig sein, dass durch Gasis (143) gezeigt wurde, dass auch Pflanzenarten, z. B. Bohnen, Roggen, Reis mit spezifischen Antiseris unterschieden werden können. Schliesslich hat Horiuchi (174) unter M. Grubers Leitung die Prüfung verschiedener im Handel befindlicher diätetischer Nährpräparate auf ihren Gehalt an verschiedenen Eiweissen unternommen. Nach seinen Ergebnissen, die von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern, sowie von W. A. Schmidt (340) bestätigt wurden, scheint es als ob eine Kontrolle gerade gegenüber diesen Fabrikaten im Interesse des Publikums sehr am Platze wäre, da dasselbe ein Recht darauf hat, das-

jenige Eiweiss in den Präparaten zu erhalten, welches zu kaufen es, bestimmt durch die Anpreisungen, beabsichtigt. So konnte in mehreren sehr verbreiteten Fabrikaten trotz der gegenseitigen Behauptung der Reklame mit der Präzipitinmethode keine Spur von unverändertem Rindereiweiss gefunden werden.

5. Grenzen der Präzipitinmethode. Vergleich mit der Komplementablenkungsmethode.

Die Grenzen der Präzipitinmethode liegen, soweit sie die Unterscheidung bestimmter, nicht künstlich veränderter Eiweissarten zur Aufgabe hat, erstens in den quantitativen Verhältnissen der zu prüfenden Substanz und zweitens in der Schwierigkeit, nahe verwandte Eiweisse auseinander zu halten. Infolgedessen lässt sie dann im Stich, wenn es sich um den Nachweis eines gesuchten Eiweisses handelt, das in zu geringen Spuren zur Verfügung steht, und was den zweiten Punkt betrifft, so erwies sich die bisherige Methode, selbst in den bekannten Verbesserungen Uhlenhuths, als untauglich zur Feststellung von Rasse- und Individualunterschieden des Eiweisses, also zu anthropologischen und bestimmten kriminalistischen Zwecken.

Wir können hier nicht nochmals darauf eingehen, bis zu welchem Grade ein bestimmtes Eiweiss verändert sein darf, um noch mittelst der Präzipitinmethode erkannt werden zu können.

Das Wichtigste hierüber ist schon im Kapitel über die Antigene gesagt worden. Wir erinnern nur kurz an die Möglichkeit, auch durch Kochen und geringere chemische Eingriffe verändertes Eiweiss zu differenzieren. Auf einen anderen Punkt jedoch, der die Veränderung des Eiweisses bis zur biologischen Unkenntlichkeit durch Lagern betrifft, sei kurz hingewiesen, da über ihn Meinungsdifferenzen bestanden. Es handelt sich um die Frage der Reaktionsfähigkeit von Mumienmaterial im biologischen Versuche. Während Uhlenhuth und Beumer (1903) behauptet hatten, dass menschliches Eiweiss als solches darin nicht erkannt werden könnte, haben v. Hansemann (1904) und J. Meyer (1904) die menschliche Herkunft noch mittelst der Präzipitinmethode daran erkennen wollen. Diese Streitfrage ist neuerdings durch W. A. Schmidt (339) mittelst Untersuchungen an einem reichlichen und einwandfreien Materiale in negativem Sinne entschieden worden. Dies Material, gesammelt aus Gräbern von 6000 Jahre vor, bis 500 Jahre nach Christus, gab zwar noch chemische positive Eiweissreaktion, erwies sich aber im Präzipitin-Versuch indifferent, sowohl gegenüber Bluteiweiss-, als gegenüber Muskeleiweiss-Antiserum. Die Vortäuschung einer positiven Reaktion war bedingt durch Fällung des Antiserums durch die Säuren der Mumien-

extrakte. Die bis jetzt als Altersgrenze der biologischen Reaktion anzusehende Zeit beträgt 66 Jahre (Uhlenhuth).

Was die Leistungsfähigkeit der Präzipitinmethode in bezug auf Verdünnungen, d. h. in bezug auf die Quantität des nachzuweisenden Eiweisses anlangt, so steht sie hierüber nach der übereinstimmenden Meinung fast aller Autoren hinter der Komplementablenkungsmethode zurück. Nur Ganghofner und Langer (142) haben die Meinung ausgesprochen, dass die letztere eine geringere Empfindlichkeit besitze. Jedoch war die Kombination, mit der sie gearbeitet haben, nicht für die Beurteilung dieser Verhältnisse geeignet. Dies haben sowohl Friedemann und Isaac (135), als auch Neisser und H. Sachs (270) hervorgehoben. Die beiden letzteren Autoren haben die Komplementbindungsmethode im forensischen Verfahren an Stelle der Präzipitinprobe empfohlen. Bei der Wichtigkeit des Gegenstandes haben sich zahlreiche Forscher um die Abschätzung des Wertes beider Methoden bemüht. M. Neisser und H. Sachs (270) rühmen an der Ablenkungsmethode die Empfindlichkeit, die das 10—100 fache derjenigen der Präzipitinmethode betrage, und die geringe Gefahr, dass die Eiweisskörper durch Lagern, Erhitzen und dergl. ihre Reaktionsfähigkeit einbüssen. Löffler und Uhlenhuth (224) haben ihr Gutachten über den forensischen Wert der Komplementablenkungsmethode dahin zusammengefasst, dass man in gerichtlichen Fällen Leben und Tod eines Menschen nicht von dem Ausfall der Neisser-Sachsschen Probe abhängig machen solle, da wegen ihrer Kompliziertheit, ferner wegen der Möglichkeit, dass in der zu untersuchenden Blutlösung ablenkende Substanzen sind, die Sicherheit der Diagnose beeinträchtigt wird. Auch verursachten gewisse Substanzen an und für sich Hemmung.

Auch A. Schulz und H. Marx (348) kommen zu einer Ablehnung und sehen in der grösseren Unempfindlichkeit der Präzipitinreaktion sogar einen Vorteil. Selbst menschlicher Harn könnte einmal (wohl durch seinen minimalen Eiweissgehalt) die Anwesenheit von menschlichem Bluteiweiss vortäuschen. Jedenfalls sei das Neisser-Sachssche Verfahren als selbständige Methode nicht zuzulassen. Schliesslich hat auch ein in bezug auf die Komplementbindung so erfahrener Forscher wie Wassermann (371) vor der Anwendung zur forensischen Unterscheidung von Menschen- und Tierblut wegen der vielen Fehlerquellen und der Umständlichkeit der Technik gewarnt. Neisser und Sachs sind dem Einwand, dass in der übergrossen Empfindlichkeit ihrer Methode die Gefahr allzu vieler positiver Ausschläge begründet liege, mit dem Rate begegnet, nicht mit ganz starken Seren zu arbeiten, und betonen, dass ja überhaupt nur, und zwar bei beiden Verfahren, der negative Ausfall der Proben etwas beweise.

Rickmann (311) und I. Bauer (11), beide Mitarbeiter von H. Sachs, haben dann Beispiele für die Überlegenheit der Ablenkungsmethode besonders hinsichtlich der Spezifität mitgeteilt. Für gewisse veterinärpolitische Zwecke, wie für die Kontrolle von Fleischnahrungsmitteln, oder für die biologische Milchdifferenzierung (J. Bauer [12]) scheint in der Tat die Präzipitinmethode, schon wegen der weniger augenfälligen Phänomene beim positiven Ausfall, weniger geeignet zu sein. Andererseits sind gerade für ähnliche Zwecke der Präzipitinmethode gewisse Vorteile von Weidanz und Borchmann (381) nachgerühmt worden. Nach H. Sachs und J. Bauer (328) taugt in gewissen Fällen, in denen es sich um die Differenzierung eines bestimmten Eiweisses in Gemischen verschiedener Eiweissarten handelt, nur das Ablenkungsverfahren, während die Fällungsmethode wegen der unüberwindlichen Schwierigkeit, für die Proben die richtigen Verdünnungsgrade herzustellen, hier versage.

Die Grenzen, die der Präzipitinreaktion in bezug auf die Systematisierung von Pflanzen und Tieren gezogen wird, wurden schon oben angedeutet und sind überdies durch die Arbeiten Nutalls und Uhlenhuths genügend bekannt. Eine feinere Unterscheidung von Rassen einer Spezies haben auch kürzlich Linossier und Lemoine (220). vergeblich versucht. Dagegen haben W. Magnus und H. Friedenthal (231) auf diesem Wege einige noch nicht geklärte Fragen über Verwandtschaft bei Pflanzen gefördert: unter den verschiedenen Pilzformen sind z. B. Bier-Hefe und Trüffel morphologisch und physiologisch sehr different; sie erwiesen sich aber bei Prüfung mit der Präzipitinreaktion als nahe Verwandte. Es scheint nun, dass es vielleicht möglich ist, in bezug auf diese zoologisch-botanischen und die anthropologischen Fragen mittelst der Komplementbindung noch weiter zu kommen[1]). Die Anfänge dazu sind gemacht. C. Bruck (44) hat z. B. die Stellung der einzelnen Affenarten im System nach biologischen Versuchen dahin näher präzisiert, dass er folgende Reihen aufstellte: Mensch, Orang-Utan, Gibbon, Macacus rhesus, Macacus cynomolgus. Was aber wichtiger ist, es gelang ihm, auch anthropologische Fragen anzugehen, wozu er am Orte seiner Untersuchungen, im malayischen Archipel, eine ganz besonders günstige Gelegenheit hatte. Mit Hilfe des Serums eines mit dem Blute eines Holländers behandelten Kaninchens konnte er die weisse Rasse von Arabern, Chinesen und Malayen differenzieren, wobei die Reihenfolge der genannten Rassen die abnehmenden Grade der Verwandtschaft anzeigt. Zur Unterscheidung der Rassen

[1]) Es sei hier nebenbei erwähnt, dass bezüglich der Differenzierung von Mikroorganismen die Methode der Komplementablenkung sich der Agglutination nicht überlegen erwies (Ballner und Reibmayr [8], Eysbrock [97]).

eignen sich aber jeweils nur Sera, die gegen die höchst stehende der zu prüfenden Rassen gerichtet sind; so lässt sich mit einem Antimalayenserum kein Unterschied zwischen Europäer, Chinesen und Malayen finden; auch ist es mit Anti-Affenserum nicht möglich, menschliche Rassen auseinander zu halten. Bruck erklärt diese eigentümlichen Verhältnisse damit, dass er sagt, das Eiweiss der höchst entwickelten Rasse (Europäer) umfasse alle Gruppen, die auch im Chinesen- und Malayen-Eiweiss vorkommen, besitzt jedoch noch eigene Gruppen mehr, für die ein Antichinesenserum nicht empfindlich sein kann. Uhlenhuth (368) hat gegen diese Versuche eingewendet, dass die Differenzen der Ausschläge zu gering sind, um sichere Schlüsse zu gestatten. Es wäre sehr bedauerlich, wenn Uhlenhuth mit seiner Kritik recht hätte, da es schliesslich sogar von politischer Bedeutung werden könnte, wenn auch innerhalb der europäischen Völker noch eine Differenzierung vorgenommen werden könnte!! Auf die kriminalistische Bedeutung der allerdings noch in der Ferne liegenden Möglichkeit, Spuren von Eiweiss individuell zu identifizieren und so z. B. aus Blut, Sperma, Haaren, Schweiss den Täter unter einigen Verdächtigen zu eruieren, ist schon flüchtig hingedeutet worden. Bruck (45) hat seine mit schwachen Seren arbeitende Komplementbindungsmethode jedoch in anderer Richtung verfeinert. Während bis jetzt nur die Art-Diagnose des Eiweisses gelang, will er am verdächtigen Material nicht nur die zoologische Herkunft eruieren, sondern auch die Organdiagnose stellen. Er gibt an, dass es z. B. möglich ist, durch Verwendung von zellspezifischen Seris mit Hilfe der Komplementablenkung zu unterscheiden, ob Blut oder Sperma vorliegt. Nach Bruck müsste sich schliesslich der Gang einer forensischen biologischen Blutuntersuchung folgendermassen gestalten: erstens Diagnose des spezifischen Eiweisses mittelst der Präzipitinreaktion, zweitens Kontrolle dieser Diagnose durch Komplementbindung unter Benützung von Blut- oder Blutserum-Antiserum, drittens Diagnose der Körperflüssigkeit (Sperma, Blut, Eiter usw.), durch Komplementablenkung unter Verwendung von schwachen, zellspezifischen Immunseren.

Nur mit einigen Worten sei auf die Kenopräzipitinreaktion Weichardts eingegangen. Wir haben das Wichtigste über die von diesem Forscher untersuchten Ermüdungsgifte und ihren Antitoxinen schon im Kapitel über die Antigene (S. 31) gesagt. Es soll hier nur noch kurz auf den Körper eingegangen werden, den Weichardt als „Kenopräzipitin“ bezeichnet hat. Er findet sich nach ihm neben dem das Ermüdungsgift absättigenden Antitoxin (= Antikenotoxin) und wirkt auf die Ermüdungsgifte präzipitierend. Die Kenopräzipitin-Reaktion gelingt nur, wenn Lösungen, welche Ermüdungstoxin enthalten, mit dem Kenopräzipitin zusammen gebracht werden. Mit nativem Eiweiss

gibt dasselbe keine Fällungsreaktion, wohl aber mit Eiweiss, das künstlich in der früher mitgeteilten Weise erschüttert wurde; Kenopräzipitogen findet sich z. B. im verdünnten Harn und im Atem-Kondenswasser. H. Pfeiffer und Fr. Pregl (301) haben die Kenopräzipitinreaktion angegriffen und den Nachweis geführt, dass, soweit es sich um Harn handelt, die Reaktion eine absolut unspezifische ist und auf anorganischer Kalziumphosphatfällung beruht. Weichardt (378) hat demgegenüber betont, dass die Reaktion auch dann gelingt, wenn das verwendete Kenopräzipitinpräparat vom Kalzium befreit ist.

VII. Auto- und Isocytotoxine.

Bekanntlich hat Ehrlich das Vorkommen von Autocytotoxinen auf Grund gemeinsam mit Morgenroth ausgeführter Versuche in Abrede gestellt. Dem negativen Befunde nach Resorption z. B. körpereigenen Blutes wurde von ihm eine teleologische Deutung gegeben: der Organismus solle einen Horror autotoxicus besitzen, dieser bewahre ihn vor der Erwerbung von Antikörpern, welche die eigenen Blut- und Organzellen auflösen könnten. Diese Auffassung ist lange unbestritten geblieben, und die allerdings spärlichen und nicht ganz beweisenden gegenteiligen Beobachtungen haben nicht vermocht, dieses Dogma zu erschüttern. Es scheint aber Zeit zu sein, diese Frage zu revidieren und an der Hand von neueren Beobachtungen wieder zur Diskussion zu stellen. Aus diesem Grunde möge ihr ein eigenes Kapitel gewidmet sein. Sie hängt, wie wir glauben möchten, sehr eng mit einem anderen, noch ungenügend geklärten Probleme zusammen, dem der zellulären Immunität, bezw. der Fähigkeit von Organismuszellen zur Erwerbung einer mehr oder minder spezifischen Resistenzerhöhung. Und dies auf folgende Weise: Gesetzten Falles, eine durch irgendwelche Schädlichkeiten angegriffene Zellart gewinnt gegenüber diesen Angriffen eine vermehrte Widerstandsfähigkeit, so ist es, wenn jene Schädlichkeiten exogener Natur sind, leicht möglich, die veränderte Empfindlichkeit festzustellen. Anders jedoch, wenn es sich um spezifische, im Organismus entstandene Gifte handelt. Es sei dies an folgendem Beispiel klargemacht: behandelt man Kaninchen mit Blutgiften wie Phenylhydrazin oder Pyrodin, so werden deren Blutkörperchen, wie jüngst auch Morawitz und Pratt gezeigt haben, resistenter gegen alle möglichen lytischen, besonders anisotonischen Einwirkungen. Die Resistenz ist ohne weiteres demonstrabel. Die genannten Autoren haben mit Recht die Resistenzerhöhung auf den Blutzerfall zurückgeführt. Wenn nun ebenso bei der Resorption körpereigenen Blutes Autohämolysine entstünden

und gleichzeitig eine Verminderung der Empfindlichkeit der Erythrozyten, wie in den obigen Versuchen einträte, so wäre die Folge: die Autolysine sind nicht demonstrabel und zwar wegen der auch ihnen gegenüber wirksamen Resistenzerhöhung. Wie man sich diese letztere vorzustellen hat, auf dem Wege einer rein zellulären Autoimmunisierung von seiten der Erythroblasten, oder einfacher, nicht spezifischer, nicht mit dem Namen Immunität zu bezeichnender Anpassungsvorgänge, möge dahingestellt bleiben. Für uns ist wichtig: dass diese irgendwie gearteten zellulären Anpassungsvorgänge imstande sind, das Auftreten von Autoimmunkörpern im Blut dem Nachweis im gewöhnlichen hämolytischen Versuche zu entziehen. Mit anderen Worten: der Beweis, dass wirklich keine Autohämolysine bei Resorption des körpereigenen Blutes, keine Autocytotoxine durch Zerfall von Geweben entstehen, ist nicht erbracht.

Wohl aber spricht manches dafür, dass es solche Antistoffe gibt. Wir wollen noch einmal annehmen, dass Blut im Körper zugrunde geht, und dass die Folge seiner Verarbeitung die Bildung von Autohämolysinen ist und gleichzeitig die Erythroblasten unter deren Beeinflussung festere Erythrozyten produzieren. Was wird die Folge dieses humoralen Spiels und zellulären Gegenspiels sein? Dass beide sich so das Gleichgewicht halten, dass keiner von beiden Prozessen sich bei unseren gewöhnlichen Versuchsanordnungen verrät, falls jeder absolut spezifisch ist; d. h. es wären spezifisch gegen die Blutkörperchen des Individuums gerichtete Autohämolysine vorhanden und die Resistenz dieser Blutkörperchen richtete sich ihrerseits nur gegen jene Lysine. Ist der Effekt jenes Spieles und Gegenspieles aber von geringerer Spezifität, so drücken sich beide, wie folgt, aus: Die Blutkörperchen erweisen sich, wie nach den oben mitgeteilten chronischen Blutvergiftungen gegen alle möglichen Schädlichkeiten widerstandsfähiger, während die gebildeten Autohämolysine vielleicht Blutkörperchen anderer Individuen derselben Art beeinflussen. Nun hat in der Tat Ascoli schon 1901 gezeigt, dass Isolysine im Serum von Kaninchen auch durch Injektion der eigenen Blutkörperchen entstehen, ein Befund, der vielleicht im Sinne obiger Ausführungen zu deuten ist.

Es braucht wohl kaum darauf hingewiesen zu werden, dass die Frage der Auto-Immunisation mit ihrer humoralen und zellulären Seite Probleme von ausserordentlicher theoretischer und auch praktischer Tragweite in sich schliesst. Was die Theorie betrifft, so würde die Bildung der Heterocytotoxine, die wir so gut kennen, ihres Charakters als einer besonderen Abwehr-Reaktion entkleidet werden. Sie würde aufhören, als eine insbesondere phylogenetisch unbegreifliche Funktion des Organismus sozusagen für unser Verständnis in der Luft zu

schweben, sondern würde selbst in dem Spezialfalle der Infektionsbekämpfung sich nur als eine Teilerscheinung jener Fähigkeit des Organismus darstellen, auf physiologische wie pathologische Reizung mit der Bildung von Gegenkörpern zu antworten. Was uns bei der willkürlichen Immunisierung mit irgend welchem körperfremdem Material entgegentritt, ist dann nur die unendliche Übertreibung eines auch bei physiologischen Resorptionen körpereigenen Materials sich ständig wiederholenden elementaren Vorganges. Dass dieser Vorgang seinerseits wieder weitgehende Analogien mit der Verdauung aufweist, ist sehr wahrscheinlich, und ist von Ehrlich von Anfang an immer betont worden.

Nach dem Gesagten könnte man also aus dem Befunde von nicht spezifischen Resistenzerhöhungen und nicht spezifisch wirkenden Isolysinen die Anwesenheit von (aus den genannten Gründen nicht nachweisbaren) Autoimmunkörpern vermuten. Dies sind natürlich sehr ungenügende indirekte Beweise. Es gibt aber doch auch Fälle, in denen direkte Beweise für das Vorhandensein von Autoambozeptoren gelungen sind.

Der bekannteste Fall betrifft die paroxysmale Hämoglobinurie. Die Besonderheit bei dieser Erkrankung liegt darin, dass der von Donath und Landsteiner nachgewiesene ambozeptorartige Körper des Blutserums, wenigstens nach den ersten Arbeiten dieser Autoren, nur in der Kälte von den roten Blutkörperchen gebunden wird. Ob Blutkörperchen des Kranken oder eines gesunden Menschen genommen werden, ist für den Ausfall des Donath-Landsteinerschen Versuchs nicht völlig gleichgültig. Wir kommen darauf noch zurück. Es sei daran erinnert, dass dieser Versuch in einer Nachahmung des Paroxysmus in vitro besteht: bei der Abkühlung des der Fingerbeere entnommenen Blutes wird ein dem Serum des Hämoglobinurikers eigener toxischer Körper von den Erythrozyten gebunden und diese Bindung macht die letzteren bei nachfolgender Erwärmung für eine thermolabile Substanz eines Normalserums löslich. Nun haben Donath und Landsteiner (79) schon in einer ihrer ersten Arbeiten über diesen Gegenstand die Vermutung ausgesprochen, dass es sich bei der paroxysmalen Hämoglobinurie um die Produktion von autotoxischen Stoffen (Hämolysinen) handelt. In einer neueren Arbeit (80) suchten dieselben Forscher im Tierversuch über die endogene Natur jenes hämolytischen Immunkörpers Näheres zu erfahren und haben tatsächlich bei Anstellung desselben Versuches bei normalen Kaninchen in vereinzelten Fällen Lyse gesehen. Das Vorkommen autolytischer Stoffe wäre demnach bei Mensch und Tier eine zuweilen vorkommende Eigenschaft, sozusagen eine Varietät: jedoch spricht das häufige Vorkommen bei syphilitischen

Menschen (der Versuch gelingt auch zuweilen bei Syphilitikern, die nicht an spontaner Hämoglobinurie leiden —) dafür, dass die Bildung des pathologischen Autoambozeptors auf die Wirkung der Infektion zurückzuführen ist. Ob sie allerdings mit einer ja bei Syphilitikern oft vorhandenen Anämisierung durch das Gift in kausalem Zusammenhang steht, muss dahingestellt bleiben.

Dass bei der paroxysmalen Hämoglobinurie das Resultat einer Autoimmunisierung vorliegt, ist, strenge genommen, nicht bewiesen. Aber abgesehen von dem Wirkungsmechanismus der in Aktion tretenden Substanzen, der völlig demjenigen bei Heterolysinen gleicht, kommen nun jene beiden Punkte wieder in betracht, die nach unseren obigen Ausführungen als indirekte Beweismittel für das Vorhandensein von Autolysinen dienen können. Das ist erstens die Frage, ob die betreffenden Immunkörper, als nicht völlig individuell spezifisch, ihre Wirkung auch auf die Blutkörperchen anderer Individuen erstrecken und zweitens die Prüfung der Resistenz der Erythrozyten des Erkrankten. Nun ist nicht nur bekannt, dass die Blutkörperchen des gesunden Menschen durch das Lysin des Hämoglobinurikerserums gelöst werden, sondern dass die eigenen Blutkörperchen des Kranken dieser lösenden Wirkung gegenüber resistenter sind als die des gesunden Menschen! Die Lädierbarkeit der Hämoglobinuriker-Erythrozyten durch Temperaturschwankungen, mechanische Schädigung (Läsion), Saponin, Essigsäure ist hingegen eine grössere (Erich Meyer und Emmerich, 243). Nur gegen Seifenlösungen erwiesen sie sich resistenter (Rössle); dies hängt aber wohl mit der oft schon ohne Kältung stattfindenden Bindung des Ambozeptors zusammen, wodurch ja dann, wie z. B. von Hecker (165) festgestellt ist, eine geringere Empfindlichkeit von (ambozeptorbeladenen) Blutzellen gegenüber Seifenlösungen eintritt. Die Forderungen, welche wir für den Nachweis eines Autohämolysins oben gestellt haben, sind also für die paroxysmale Hämoglobinurie erfüllt. Es sei noch bemerkt, dass auch Donath und Landsteiner (79) die Entstehung von autotoxischen Stoffen in Analogie zu dem Prozess der gewöhnlichen Antikörperbildung setzen.

Wir können die paroxysmale Hämoglobinurie nicht verlassen, ohne noch einiger neuerer Arbeiten hierüber zu gedenken, wenn auch ihr Inhalt nicht allein die Frage der Autoimmunisation betrifft. Die Befunde von Donath und Landsteiner waren bald von einer Anzahl Autoren bestätigt worden, so von Widal und Rostaine, Langstein (1905), und Eason (1906). Nur über die Deutung war man sich nicht einig. Wir können jedoch auf die andersartigen Deutungen z. B. von Widal und Rostaine hier nicht näher eingehen, zumal sie, wie es scheint, mit Recht von Grafe und Müller (156) und von Donath

und Landsteiner selbst bekämpft worden sind. Neuerdings mehren sich die Mitteilungen, wonach der Donath-Landsteinersche Versuch auch ohne Abkühlung gelingt (Grafe-Müller, Meyer-Emmerich, Moro-Noda (265), Czernecki (73). Auch auf den Komplementverbrauch durch den Anfall wurde mehr geachtet. Grafe und Müller vergleichen den Anfall mit den lebensbedrohenden ähnlichen Zufällen bei Transfusion artgleichen Blutes. Die Misserfolge, die man nach übereinstimmender Aussage aller Untersucher nicht selten bei Anstellung des Kältungs-Versuchs, besonders zu gewissen Zeiten hat, rühren zum Teil vom Komplementsturz, zum Teil von völligem Verbrauch des Ambozeptors während des letzten Anfalls, zum Teil von unbekannten Bedingungen her. Es steht jedenfalls fest, dass eine Abkühlung des Blutes zum Gelingen des Versuches immer notwendig ist, wenn auch zuweilen eine solche auf Zimmertemperatur genügt (von Donath und Landsteiner selbst (81) zugegeben); das Waschen des Blutes mit Kochsalzlösung bei 20° C kann sogar zur Sensibilisierung der Blutkörperchen genügen. Wenn man den Kältungsversuch so einrichtet, dass zuerst das komplementarme defibrinierte Hämoglobinurikerblut abgekühlt, dann erwärmt und sodann erst das komplementhaltige Serum zugesetzt wurde, so tritt keine Lösung auf, indem durch die Erwärmung eine Dissoziierung der Erythrozyten-Ambozeptor-Verbindung bewirkt wird (Moro und Noda).

In Hinsicht auf das oben über die wahrscheinlich geringe Spezifität der Autohämolysine Gesagte sei auch noch erwähnt, dass sowohl Grafe und Müller, als auch Moro und Noda nach den Anfällen eine Erhöhung des Gehaltes an normalen Heterolysinen im Serum bemerkt haben, eine Beobachtung, die uns wegen ähnlicher Vorkommnisse bei Karzinom wichtig erscheint und auf die wir noch gelegentlich der Erklärung der Kellingschen Befunde zurückkommen werden. Hier liegt auch vielleicht der Schlüssel für die Mitteilung Mohrs (Diskussion zu 243), dass in einem Falle von paroxysmaler Hämoglobinurie nicht ein komplexes Hämolysin, sondern ein thermostabiles Seifenhämolysin gefunden wurde (vergl. die oben besprochenen Hämolysine von Tallquist und die Kullmannschen Hämolysine der Karzinomextrakte). Eine Erklärung zu geben, weshalb bei einigen Menschen Autoambozeptoren entstehen und bei anderen wahrscheinlich nicht oder nicht in nachweisbarer Menge, ist nicht möglich. Es möge nur daran erinnert werden, dass irgendwie (durch infektiöse Gifte, Kälte) veränderte Blutkörperchen von dem Organismus unter Umständen sofort als fremdes Material sozusagen empfunden werden können und die Antikörperreaktion auslösen. In diesem Zusammenhange sei nochmals daran erinnert, dass tatsächlich, wie Olivi (287) zeigte, durch Kältung der

Erythrozyten an diesen neue eigenartige Rezeptoren entstehen können, die, als Antigen gebraucht, die Produktion von spezifisch mit gekälteten Blutkörperchen reagierenden Antikörpern verursachen.

Auch die Erfahrungen über andersartige Autoimmunkörper bieten der Annahme, dass zur Bildung von solchen die Resorption veränderter Körperzellen nötig ist, eine Stütze. Nicht jede Veränderung ist allerdings imstande, körpereigene Zellen zu Antigenen zu stempeln; so haben, um nur ein Beispiel zu erwähnen, v. Dungern und Coca (85) mit osmierten Blutkörperchen keine Autolysinbildung erhalten können. Andere, den natürlichen Vorgängen näher stehende Modifikationen der Körperzellen (auch der Körpersäfte?) vermögen jedoch dies offenbar zu tun. Centanni hat diesen modifizierten Antigenen den geeigneten Namen „Metantigene“ gegeben. Solche Metantigene erzeugen mehr oder weniger spezifische Antikörper, die sodann im Organismus ohne Schädigung der Organe zirkulieren, wenn nicht (wie bei der paroxysmalen Hämoglobinurie) besondere die Bindung auslösende Umstände eintreten. Metantigene könnten so bei jedem Zerfall von Organ- oder Blutzellen entstehen. Es ist aber fraglich, ob dies geschieht, da wiederum der Zerfall bis zu Stufen gehen könnte, die nicht mehr Antigenqualitäten haben. Darauf deuten die Befunde von Olivi (288): In Autolyse begriffene Lebersubstanz wirkt als Antigen am kräftigsten am 1. und 2. Tage; hierauf sinkt das präzipitogene Vermögen innerhalb von sechs bis neun Tagen auf den Nullpunkt. Verläuft die Resorption im lebenden Organismus also sehr langsam (man denke an die Resorption von Infarkten), so kann es sein, dass die später aufgenommenen Materialien keine Antigenfähigkeit mehr besitzen. Centanni, der überhaupt die grössten Verdienste um die Erforschung der Autocytotoxine besitzt, und der schon 1904 auf die Bedeutung dieser Körper für physiologische Vorgänge (z. B. Blutgerinnung) und auf die Analogie mit der heterologen Antikörperbildung aufmerksam gemacht hat, brachte zuerst die Autocytotoxinbildung mit autolytischen Vorgängen in Zusammenhang. Er erhielt beim Zusammenbringen des Serums von Schafen, die an Leberdistomatose litten, mit Leberextrakt, gleichgültig ob von kranken oder gesunden Schafen, ja sogar mit Leberextrakt von anderen Tieren[1]), Präzipitate. Das normale Schafserum präzipitiert weder mit eigenem, noch mit Leberextrakt von fremder Tierspezies. Der Leberextrakt, mit dem das Serum distomatosebehafteter Schafe reagiert, muss sich aber in einer bestimmten Phase der Autolyse befinden, es darf weder ganz frisch, noch in vorgeschrittener Autolyse sein. Wir hätten also hier

[1]) Vergleiche die die Grenzen der Art überragende Einheitlichkeit des Linseneiweisses (nach Uhlenhuth)!

die Vermutung der Antikörperbildung gegen eine besondere Umwandlungsstufe der Zellstoffe verwirklicht. Man kann also mit Centanni sagen, dass gewisse intermediäre Abbauprodukte für die Autovakzination offenbar am günstigsten wirken.

Wir müssen in diesem Zusammenhange auf eine wichtige Arbeit von v. Bergmann und Savini (26) eingehen, wiewohl die Resultate derselben nicht mit Hilfe des direkten Nachweises von Cytotoxinen, sondern mittelst der Komplementablenkung gewonnen sind. Jedoch scheint sie uns sowohl in Hinsicht auf die Technik des Nachweises von Autoimmunisierungsprodukten, als auch in theoretischer Hinsicht für unsere Frage besonders bedeutungsvoll. Die beiden Autoren gingen von der bekannten Erfahrung von Moreschi u. a. aus, wonach Antikomplemente (bestehend aus einem immunisatorisch erzeugten Antikörper vom Charakter eines Ambozeptors und dem zugehörigen Antigene) Komplement binden. Findet die Bildung von Antikomplementen im strömenden Blute statt, so muss dessen Serum an Komplement verarmen. Da nun erfahrungsgemäss bei Phosphorvergiftung (und z. B. bei Hunger) die humorale Komplementmenge gering ist, ja fehlen kann, so legten sich v. Bergmann und Savini die Frage vor, ob hier vielleicht antikomplementäre Wirkungen daran schuld sind. In der Tat übte das inaktivierte Serum mit Phosphor vergifteter Tiere schon am ersten bis dritten Tage nach der Vergiftung eine antikomplementäre Wirkung aus, d. h. es hemmte die Hämolyse im Moreschischen Versuche, wenn es mit Leber von P-vergifteten Kaninchen zusammengebracht wurde. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung nimmt der Gehalt an komplementbedürftigen Substanzen im Serum zu. Da normale Leber die Hemmung nicht gibt, so sehen die Verfasser in der eigentümlich veränderten Leber der Phosphor-Tiere das Antigen und deuten die Komplementverarmung des Serums bei Phosphor-Vergiftung als die Folge des Abfangens von Komplement durch gleichzeitiges Kreisen von Antigen (veränderter Lebersubstanz) und Antikörpern gegen diese. Sie machen mit Recht darauf aufmerksam, dass solche existieren können, da die bekannten Untersuchungen von Obermayer und Pick ja erwiesen haben, dass es ausser der artspezifischen Gruppe im Protoplasma noch andere Gruppen gibt, die Antikörper auszulösen imstande sind. Und was die Möglichkeit der Bildung von Autoimmunkörpern überhaupt anlangt so betonen auch Bergmann und Savini, dass es einseitig wäre, „allein von artfremden Stoffen die Auslösung von Antikörpern zu erwarten“.

Mit wenigen Worten sei noch auf einige andere Befunde über Autocytotoxine hingewiesen. Fiessinger (106) will bei Patienten mit Leberleiden mittelst Komplementfixation hepatotoxische Immunkörper nachgewiesen haben; van Calcar (6) hat Hunden

die eine Nebenniere exstirpiert und den aus ihr bereiteten Organbrei demselben Tiere wieder eingespritzt, worauf er nach einiger Zeit das Serum deutlich epinephrotoxisch fand. Mit anderen Organen (Schilddrüse, Hypophyse) gelang der Versuch nicht. Sogar im normalen Pferdeserum sollen mittelst der Komplementbindungsmethode Nebennierenprodukte auffindbar sein. Wir erinnern auch an die Angaben von H. Curschmann und O. Gaupp, dass im Blute von Leukämikern nach Röntgenbestrahlung spezifisches Leukozytotoxin nachgewiesen werden kann. Der Befund ist allerdings von Klieneberger und Zoeppritz (186) angezweifelt worden. Nach Bonome (37) und Bertazelli (28) besitzen Tuberkel spezifische Antigenstoffe. Nach dem ersteren Autor sind sie im Serum von tuberkulosekranken Menschen und Rindern sogar als Präzipitine nachweisbar. Sie wären also, da teilweise dabei zellige Produkte des eigenen Körpers die Rolle von Antigenen spielen, ebenfalls den Autoimmunkörpern zuzuzählen. Schliesslich könnte noch die Vermutung ausgesprochen werden, dass die bei Urämie von einer Anzahl Autoren, zuletzt von E. Hoffmann bei experimenteller Nephritis, allerdings in geringem Grade gesehene Hemmungswirkung des inaktivierten Serums, auf Autolysinen beruht. Autoagglutination von roten Blutkörperchen ist von Fischer (108) wenige Tage nach Impfung mit Rekurrens-Spirochäten beobachtet worden.

Indem wir die Besprechung des Problems der Autoimmunisation hiermit beenden, legen wir uns nochmals die Frage vor, weshalb bisher in so wenigen zweifellosen Fällen das Vorkommen von Autoimmunkörpern erwiesen worden ist; die ältesten Beobachtungen (Michaelis, Kober) sind mit Recht von Sachs als nicht beweiskräftig abgelehnt worden. Die Antwort lautet: es sind da verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Vielleicht ist in der Tat die Bildung solcher Körper ein Versagen regulatorischer Einrichtungen im Sinne von Ehrlich-Morgenroth, eine Ausnahme, sozusagen ein immunisatorischer Kurzschluss. Dies ist aber nach dem Gesagten nicht mehr wahrscheinlich. Vielmehr ist die Spärlichkeit unserer Kenntnisse begründet in dem geringen Interesse, das man der Frage gewidmet hat, infolge der vermeintlichen Aussichtslosigkeit der darauf gerichteten Unternehmungen, sowie in der mangelnden Methodik. Aber auch in sachlichen Gründen ist sie zu suchen. Erstens könnte das betreffende, aus dem eigenen Körperbestand stammende Antigen, wie schon Centanni (59) hervorgehoben hat, durch das normale Serum gebunden werden, zweitens könnte dieses Material im Momente der Resorption ins Blut bereits seinen antigenen Charakter eingebüsst haben, drittens könnte der Organismus gegenüber manchen aus den eigenen Organen freigewordenen Stoffen der passenden Rezeptoren entbehren (dieser Grund deckt sich zum Teil mit dem vorigen) und endlich könnten wirklich gebildete Autoimmunkörper sich dem direkten Nachweis dadurch entziehen, dass sie fortgesetzt von den Antigenen abgefangen werden, die noch aus den in Auflösung begriffenen Geweben kontinuierlich in den Kreislauf gelangen. Es ist deshalb verkehrt, nach solchen Immunkörpern zu suchen, solange ihre homologe Antigenproduktion im Körper noch nicht aufgehört hat. Wir schliessen mit den Worten Centannis (59):

„Die Autocytopräzipitine erscheinen, wenn auch nicht häufig, bei spontanen und experimentellen Krankheiten des Menschen und der Tiere, und zwar in flüchtiger und prämortaler, wie in dauerhafter und in mit befriedigenden Lebensbedingungen vereinbarer Form. Ihre Eigenschaften teilen sie grösstenteils mit den Hämo- und Bakterienpräzipitinen, teilweise besitzen sie aber auch solche, durch die sie sich von den anderen Immunkörpern unterscheiden. Sie stellen Produkte einer inneren immunisatorischen Reaktion gegen die Resorption der in Zersetznng begriffenen Zellproteide dar; sie besitzen die hochinteressante Eigenschaft, nur gegen eine bestimmte Phase dieser Zersetzung zu reagieren und sind so als Mittel der biologischen Untersuchung geeignet, mehr Licht in die Kenntnis der Zellbestandteile und ihre Umwandlung in den verschiedenen Stoffwechselphasen zu bringen.“

Nur wenige Bemerkungen über Isoantikörper. Die Landsteinerschen Befunde über Isoagglutinine beim Menschen haben durch Gay (144) und Hektoen (167) Bestätigung gefunden. Hektoen unterscheidet ebenfalls drei Gruppen von Blutarten: erstens Blut, dessen Serum die Blutkörperchen der beiden anderen Gruppen agglutiniert, dessen Blutkörperchen aber vom Serum dieser Gruppen nicht agglutiniert werden; zweitens Blut, dessen Serum die Blutkörperchen von Gruppe 3 agglutiniert, dessen Blutkörperchen durch Serum von 3 reziprok agglutiniert werden; drittens Blut, dessen Serum die Erythrozyten von 1 agglutiniert, während seine eigenen Erythrozyten durch Serum aus Gruppe 3 agglutiniert werden. Diese Verhältnisse bleiben im allgemeinen bei denselben Individuen konstant und erfahren auch durch Infektionskrankheiten keine Änderung; nur die Menge der Iso-Agglutinine und der Grad der Agglutinabilität schwankt. Rissling (312) hat auch bei Tieren (Pferd, Rind, Schwein) das Vorkommen von Isoagglutination beobachtet.

Auf die Wirkung von Isolysinen bezieht Granet (157) die Entstehung des Icterus neonatorum, indem im kindlichen Organismus ein gegen mütterliche Erythrozyten gerichtetes Hämolysin im Falle einer allzu raschen Auflösung jener einen hämolytischen Ikterus verursachen soll. Auf die naheliegenden Einwände brauchen wir an dieser Stelle nicht einzugehen. Pfaundler (296) vermutet in dem Vorkommen von Isoagglutininen für die kindlichen Erythrozyten im Serum der Mutter und umgekehrt den Ausdruck einer wechselseitigen Immunisierung zwischen beiden Individuen. Die geringe Spezifität dieser Agglutinine, deren Wirkung sich nicht auf das eine Individuum beschränkt, hält er mit Recht für keinen Einwand. Eine andere Frage wäre die, ob als Antigen für diese Agglutinine überhaupt Erythrozyten in Betracht kommen.

Auf die nicht immunisatorisch erzeugten Iso- und Autolysine, wie sie in Organextrakten und Organsekreten häufig gefunden worden sind (Delezenne, Friedemann, Korschun und Morgenroth, Obermayer und Pick, Wohlgemuth) soll hier nur kurz hingewiesen sein.

Anhang. Beziehungen der Geschwulstlehre zu den Cytotoxinen.

Die Beziehungen der Krebsforschung zur Lehre von der Immunität im allgemeinen sind schon des öfteren Gegenstand zusammenfassender Berichte gewesen (Schöne 346, Lewin 208 und 209); die Beziehungen, welche die Krebsforschung speziell mit dem Gebiet der Cytotoxine verknüpfen, sind z. T. solche, die mit Immunität nichts zu tun haben. Wir wollen in diesem Abschnitt diese Punkte berühren und insbesondere auf einige Möglichkeiten hinweisen, die uns geeignet erscheinen, Licht auf die bisher unerklärten Reaktionen zu werfen, welche Kelling mit dem Blutserum von Krebskranken erhalten und die er zur Stütze seiner Theorie über die Entstehung des Karzinoms verwendet hat. Diese Theorie, welche auf der Annahme fusst, dass der Krebs durch Ansiedlung körperfremder Zellen, insbesondere von Zellen niederer Tiere erzeugt wird, hat von morphologischer Seite nie Anerkennung und erst kürzlich mit Recht durch v. Hansemann eine scharfe Ablehnung erfahren. Die biologisch-chemischen Stützen aber hatten zunächst etwas Bestechendes, da man allzusehr gewohnt war, in den präzipitierenden und hämolytischen Wirkungen der Blutsera spezifisch gerichtete Kräfte zu sehen. Schon v. Dungern (83) hat darauf hingewiesen, dass Kelling selbst in den Irrtum verfallen ist, bezüglich jener Reaktionen einen zu hohen Grad von Spezifität anzunehmen. Dies insbesondere ist der Punkt, der hier noch näher ausgeführt sein möge, zumal auch in einigen anderen Hinsichten seine Erörterung Interesse verdient.

Da Kelling auch neuerdings wieder (180—183) seine Krebstheorie mittelst der Blutserumreaktionen zu stützen versucht, so sei auf seine Methodik und seine damit erhobenen Befunde kurz eingegangen. Er behauptet, dass sich im Serum von Krebskranken Antikörper finden, welche spezifisch mit dem Eiweiss von Schlachttieren (Schaf, Hund, Rind, Schwein) unter Präzipitation reagieren oder die Blutkörperchen dieser Tiere hämolytisch zerstören. Zum Nachweis des Präzipitins gebraucht er Extrakte aus den Lebern der genannten Tiere, er bevorzugt jedoch die zweite (hämolytische) Methode, wobei er das Blutserum der Karzinomatösen auf eine 5% Aufschwemmung der Tiererythrozyten in 1% Kochsalzlösung wirken lässt. Er hält das Serum eines Patienten dann für verdächtig, wenn es von einer Tierblutart ungefähr 30% mehr löst als das Serum eines gesunden Menschen, und hält die Diagnose „Krebs“ für sicher, wenn die Erhöhung des hämo-

lytischen Vermögens 50% beträgt. Was seine Erfahrungen mit dieser Methode betrifft, so reagierten die Sera von 230 Fällen von Krebs des Verdauungstraktus (bei denen die häufigsten positiven Ausschläge gesehen wurden) 108 mal positiv und zwar 93 mal auf Huhn, 10 mal auf Schwein, 5 mal auf Schaf. Auch Sera von perniziöser Anämie und von Leukämie gaben positive Proben in grosser Anzahl, 6 gutartige Tumoren verhielten sich hingegen negativ. Die Reaktionen verschwinden durch radikale Entfernung der Geschwulst und sollen mit dieser selbst, nicht etwa mit Eiterung oder mit Kachexie, oder mit Metastasenbildung zusammenhängen. Es scheint nun nur geringen Zweifeln zu unterliegen, dass die Beobachtungen von Kelling an sich auf Richtigkeit beruhen. Sie sind im allgemeinen bestätigt worden, abgesehen von den Angaben Fulds (1905) und v. Dungerns (83); die Nachprüfung des letzteren hat allerdings mehr in theoretischer Hinsicht, als in bezug auf die Quantität der Proben Wert. So liegen zustimmende Kontrolluntersuchungen von Buchheim (46), Paus (291), Wideroe (389) Rosenbaum (317) und von Fischel (107) vor. Der letztere Autor deutet sein kleines Material allerdings so, dass er die Reaktion nicht als spezifisch für maligne Tumoren erachten möchte. Nun ist schon von früher bekannt (Kreibisch, Ascoli), dass bei Karzinomatösen das Serum gesteigerte hämolytische Kraft besitzt. Es fragt sich nur: Worauf beruht diese? Man könnte daran denken, dass ein Übertritt jener hämolytisch wirksamen Stoffe ins Serum stattfindet, welche von Micheli und Donati, sowie von Kullmann bekanntlich in Tumorextrakten gefunden worden sind und die den Organhämolysinen von Korschun und Morgenroth verwandt sind. Nach unseren heutigen Kenntnissen würde das darauf hinauslaufen, dass seifenartige Körper aus den Geschwülsten resorbiert würden und diese selbst die hämolytisch wirkenden Substanzen waren. Es liegen aber mehr Gründe für eine andere Erklärung vor; wir haben im vorigen Kapitel gesehen, von wie geringer Spezifität die Produkte der Autoimmunisation sind. Die Annahme hat viel für sich, dass die positiven Kellingschen Befunde, insbesondere das allgemein gesteigerte hämolytische Vermögen des Serums von Krebskranken, auf der Bildung zum Teil unspezifischer Autohämolysine beruht [1]). Dass diese Hämolysine auf die Wirkung jener seifenartigen, blutzerstörenden, aus den Tumoren stammenden Körper zurückzuführen wären, könnte aber auch wohl sein. Es wäre künftig jedenfalls auf ein gleichzeitiges Vorkommen der Kellingschen Befunde mit Anämie überhaupt mehr zu achten. Kelling selbst erwähnt überdies einen sehr interessanten Befund: im Hunger nimmt die hämolytische Kraft

[1]) Lüdke (228) hat zuweilen im Serum von Krebskranken Substanzen nachweisen können, die mit Tumorextrakten Komplementablenkung bewirkten.

des Blutserums für viele Erythrozyten zu. Bei Ratten und Meerschweinchen war schon durch zweitägigen Hunger eine Steigerung um 20% zu bemerken. Nun haben wir aber gesehen, dass bei Hunger auch Komplementverarmung des Serums eintritt und dass diese unter Umständen als ein Zeichen humoral eingetretener Komplementbindung infolge von autoimmunisatorisch erzeugten Antikomplementen anzusehen ist[1]. Aber es gibt noch mehr Hinweise darauf, dass durch Einschmelzung eigenen Körpereiweisses eine Anreicherung an scheinbar spezifischen Hämolysinen stattfindet. So sieht man nach Moro (264) während Infektionskrankheiten im menschlichen Serum eine Vermehrung der hämolytischen Immunkörper für Hammelblut, dasselbe ist nach Kochsalzinfusionen bei Kindern, für die sie ja keinen harmlosen Eingriff darstellen, der Fall. Auch Pfaundler und Aschenheim (297) kennen eine auf alle untersuchten Erythrozyten sich erstreckende Erhöhung der hämolytischen Kraft im Serum von Säuglingen bei akuten Infekten und bei akuten Ernährungsstörungen toxischer Art. Bemerkenswerterweise löst Säuglingsserum dann auch Blutarten, z. B. Schweineblut, die vom Serum gesunder Kinder in den ersten Lebensmonaten nicht gelöst werden. Hierher gehört auch die andere Feststellung Moros (265), dass nach dem Anfall im Serum vom Hämoglobinuriker die hämolytischen Zwischenkörper für heterologe Blutarten gesteigert sind und in gewissem Sinne auch der Befund von A. Mayer und G. Schaeffer (241), dass im Serum von Kaninchen durch mehrtägige Inanition Präzipitine gegen Ovalbumin entstehen[2]. Diese Hinweise mögen genügen, um unsere Annahme zu stützen, dass die an sich nicht zu bezweifelnden Kellingschen Befunde von hämolytischen und präzipitierenden Antikörpern im Serum Krebskranker ein Nebenprodukt des autogenen Eiweisszerfalles sind und nichts mit einer Invasion artfremder Zellen und mit einer Heteroimmunisierung zu tun haben.

Für die Diagnose und für die schon seit den Anfängen der Cytotoxinforschung erhoffte serotherapeutische spezifische Behandlung der Geschwülste war die Frage von besonderer Wichtigkeit, ob den Tumoren antigene Eigenschaften zukommen, die sie von den übrigen Geweben des Körpers unterscheiden. Nachdem bekanntlich von Dungern die ersten hierauf gerichteten Versuche wieder wegen ungenügender Spezifität der Antigene in Tumoren aufgegeben hatte, hatte man versucht,

[1] In einem Fall von Karzinom haben v. Bergmann und Savini (26) ebenfalls die dabei beobachtete Komplementarmut des Serums gedeutet als bedingt durch Abfangen des jeweils neu gebildeten Komplements durch ein Antikomplement im Blute.

[2] Auch sei noch an folgende bekannte Erfahrung erinnert: Bei Immunisierung von Tieren, welche eine bestimmte Blutart durch ihr Serum agglutinieren, mit dieser Blutart ergibt sich, dass das Immunserum nicht nur für die immunisierende Blutart, sondern auch für andere wirksamer wird (s. oben S. 43).

mit Hilfe der elektiven Absorption und der Komplementablenkung die Störungen der Resultate durch die Nichtspezifität der Immunisierungsprodukte zu umgehen. Aber meist vergeblich; auch neuerdings sind von Ranzi (308), Salomon (338), Bosc (38) solche erfolglosen Bemühungen verzeichnet worden. Bei den zuversichtlicheren Angaben von Liepmann (219), der durch Behandlung von Kaninchen mit getrockneten, pulverisierten Massen von Karzinom und Sarkom spezifisch mit malignen Geschwülsten reagierende Präzipitine erhalten haben will, ist es fraglich, ob genügende Kontrollen angesetzt waren. Desgleichen behauptet Maragliano (234), dass die krebsigen Massen spezifische Stoffe antigenen Charakters enthalten, und dass es durch Absättigung gelingt, die immunisatorisch erzeugten Kankropräzipitine zur Diagnose z. B. des Magenkrebses zu verwenden. Vidal (369a) scheint von der Behandlung von Karzinomatösen mit Injektionen von Cytolysinen Günstiges gesehen zu haben.

VIII. Zur Technik der Cytotoxinforschung.

Es kann nicht die Aufgabe dieses Berichtes sein, ausführliche Angaben über die in der Cytotoxinforschung üblichen Methoden und ihre Neuerungen zu machen, zumal in dem kürzlich erschienenen, fast in allen Teilen vortrefflichen „Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung“ von Kraus und Levaditi (d) die gesamten Errungenschaften auf diesem Gebiete zusammengetragen sind. Für die praktischen Anforderungen im Laboratoriumsbetriebe ist die Technik der serodiagnostischen Methoden von P. Th. Müller (e) in einem handlichen Büchlein zusammengestellt worden. Trotzdem mag es nicht ganz überflüssig erscheinen, einige technische Hinweise zu geben, die sich in den in den übrigen Kapiteln berichteten Arbeiten verstreut finden und die auch zum Teil nicht mehr in dem genannten grossen Handbuche berücksichtigt werden konnten.

Wir greifen zunächst die wichtige Frage der Erzeugung hochwertiger Sera mittelst eines Antigens heraus, welches den Versuchstieren leicht gefährlich wird. Jedem Untersucher sind diese Tierverluste durch schlecht vertragene Immunisierung ja zur Genüge bekannt. Hier ist es nun von Wert zu wissen, auf welche Weise der gefährdende Einfluss der Überempfindlichkeit, auf die bekanntlich die Todesfälle im Verlauf der Behandlung gewöhnlich zurückzuführen sind, umgangen werden kann. Es geschieht, indem man die Behandlungszeit möglichst kürzt; so hat Horiuchi (174) das gesamte sehr schädigende Fleischsaft — Antigen-Material in innerhalb weniger Tage aufeinanderfolgenden

Injektionen gegeben; solcher Injektionen höchstens drei, aber jede einzelne mit grossen Dosen, bis zu 150 ccm! Ähnlich verfahren, zum gleichen Zwecke, Fornet und Müller (116): sie gaben in nur eintägigen Pausen, d. h. am 1., 2. und 3. Tag, 5, 10, 15 ccm intraperitoneal. Auch für Herstellung agglutinierender und hämolytischer Sera eignet sich diese Schnellimmunisierung; sie bedeutet eine Ersparnis nicht nur an Geld, sondern auch an Zeit. Ferner kommt die Wahl der Tiere und die Art der Einspritzung in Betracht; so wird in verschiedenen Arbeiten wiederum die Untauglichkeit der Meerschweinchen zur Präzipitinbildung im Gegensatz zur vorzüglichen Eignung gewisser, insbesondere belgischer und französischer Kaninchenrassen erwähnt, sodann die bessere Ausbeute an Präzipitin bei subkutaner Injektion im Vergleich zur intravenösen. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Applikationsweisen bei passiver Immunisierung wurden schon in einem früheren Kapitel (siehe Seite 33) besprochen. Der noch zu wenig gewürdigten intramuskulären Injektion sei aber nochmals hier besonders gedacht.

Was die Behandlung des Injektionsmateriales anlangt, so hat sie eine besondere Wichtigkeit dort, wo es sich um die ständige Bereitung forensisch zu verwendender Seren handelt. Merkel (242) empfiehlt, zur Herstellung eines Bluteiweiss präzipitierenden Serums konserviertes defibriniertes Aderlass- oder Plazentarblut zu verwenden; die Konservierung geschehe mit Formalin-Kochsalzlösung (2 : 100), die dem Blute im Verhältnis von 2 : 3 oder 1 : 4 zuzumischen sei. Auch für die Herstellung der Testblutlösung, für die Abnahme des Antiserums und für die Aufbewahrung des letzteren hat Merkel praktische Fingerzeige gegeben. Modica (253) konserviert das Antigenblut für die Erzeugung präzipitierender Sera mit Glyzerin; die Antigenqualitäten sollen auch bei monatelanger Berührung mit diesem nicht beeinträchtigt werden.

Xylander und Woithe (395) haben eine Vorrichtung zur Gewinnung keimfreier Sera in grösseren Mengen erfunden, die darin besteht, das Blut aus der Tiervene, ohne in Berührung mit der Luft und der Aussenwelt zu gelangen, in einem geschlossenen sterilen System in das Vorratsglas fliessen zu lassen.

Eine sehr einfache Vorschrift, die Haltbarkeit des Titers spezifischer antibakterieller Sera zu bewahren, besteht darin, die Sera stets in vollen Gläsern zu halten (Bellei 200). Agglutinierende Sera, welche mit den früher angewendeten Konservierungsmitteln so leicht Titerrückgang und Hemmungserscheinungen erlitten, werden nach Haendel und Hüne am besten mit Karbol versetzt. Cholera-, Typhus-, Paratyphus-, und Ruhrsera zeigten so binnen drei Jahren keinen erheblichen Rückgang. Präzipitierende Sera werden jedoch durch Karbolsäure geschädigt. Besser ist Chloroform (Uhlenhuth). Am zweckmässigsten jedoch

ist es nach Weidanz (380), die Sera einfach steril durch Berkefeld-Kerzen zu filtrieren und ohne konservierende Zusätze, vor Licht und Wärme geschützt, zu verschliessen. Die Erfahrungen über unveränderte Wirkung gehen jetzt über 5 Jahre. Auf die Gefahr der Autopräzipitation in Seris, die zu früh nach der letzten Injektion abgenommen wurden, ist von Merkel (242) und Weidanz (380) hingewiesen worden. Sie beruht auf der Anwesenheit noch unverarbeiteten Antigens im Blute neben dem Präzipitin; darauf gerichtete Nachforschungen (Weidanz-Uhlenhuth) haben ergeben, dass Kaninchen, mit 5 ccm Pferdeserum gespritzt, noch 15 Tage nach dieser Injektion Pferdeeiweiss im Blute kreisend haben. Tritt Autopräzipitation in einem aufbewahrten Serum ein, so muss sein Titer neu bestimmt werden.

Die Haltbarmachung der Komplemente machte bisher Schwierigkeiten. Lüdke (228) empfahl, frisches Serum im Exsikkator einzutrocknen. So in Pulverform gebracht, hielt sich Komplement bis zu $^1/_4$ Jahr wirksam. Einfacher ist das von Friedberger (127) geübte Vorgehen, die spontane Inaktivierung der Komplemente durch 4% NaCl-Lösungen zu hemmen. Auch er bemerkte, dass getrocknete Sera, gleichgültig ob gesalzen oder nicht, ohne an Aktivität einzubüssen, eine Erhitzung auf 64° während anderthalb Stunden vertragen. Die Bewahrung der komplettierenden Eigenschaft frischen Serums wurde dann von Friedberger (126) noch näher geprüft: Das Salzen des Serums verzögert nur das Verschwinden des Komplements, wie es durch Belichtung befördert wird, dagegen wird der inaktivierende Einfluss der Erwärmung nicht dadurch gehindert. Am besten konserviert Kaliumsulfat, Kaliumoxalat, Kaliumazetat und Kaliumnitrat. Durch den Salzzusatz wird wahrscheinlich das von Sachs und Teruuchi (330) angenommene, die Komplemente schädigende Ferment gehemmt, aber nicht zerstört; denn durch nachträgliche Verdünnung auf Isotonie verfällt dann das Serum wieder sehr rasch der spontanen Inaktivierung.

Die komplettierende Eigenschaft mancher frischer Sera, so auch des menschlichen Serums, nimmt ja ausserordentlich rasch, schon innerhalb der ersten 24 Stunden ab. Dies ist gerade für systematische, klinische Komplementbestimmungen, wie sie Moro (264) und Lüdke (228) durchgeführt haben, wichtig. Bei den genannten Autoren findet man die Technik dieser Komplementbestimmung in verschiedenen Modifikationen mitgeteilt. Sie beruhen alle auf der Verwendung hämolytischer Systeme. Für die Technik der dazu nötigen Proben hat Moro (263) einige beachtenswerte Angaben gemacht; so z. B., dass bei längerem Belassen des Serums auf dem Blutkuchen eine Anreicherung an Komplementen stattfindet (in Übereinstimmung mit Turro und Suner 1905, und Gay [145]), dass die Auf-

schwemmung der Erythrozyten immer frisch bereitet sein muss, über die Bestimmung des Grades der eingetretenen Hämolyse, usw. Schliesslich seien noch die Ratschläge von Carnwath (55) erwähnt, wonach man bei der Präzipitinmethode mit kleinsten Mengen (0,1 ccm) Untersuchungsmaterial auskommen kann (es sei hier auch noch an die Hilfsquelle der „spezifischen Löslichkeit" für solche Fälle erinnert, vergl. Seite 92) und an die Beförderung der Agglutination durch Zentrifugieren, wie sie Gaethgens (141) für die Agglutinationstechnik ausgenützt hat und die wohl auch für cytologische Zwecke gelegentlich verwendet werden könnte. Bezüglich der Ausführung der Präzipitinmethode sei noch der Empfehlung der Schichtprobe nach Ascoli durch Fornet und Müller (116) gedacht, die Fornet ja auch zu seinem serodiagnostischen Luesnachweis benützt.

IX. Schluss.

1. Beziehungen der Cytotoxinforschung zur Lehre von der Immunität im allgemeinen.

Solange unsere Kenntnisse von den Abwehrkräften des Organismus sich auf die im Blute nachweisbaren Antikörper beschränkten, d. h. solange der Begriff Immunität sich in dem Begriffe „Serumimmunität" erschöpfte, stand die Cytotoxinforschung, insbesondere unter dem Einflusse der Lehre Ehrlichs, im Brennpunkte des Interesses der meisten Immunitätsforscher. Auch die zahlreichen Anstrengungen, die Anschauungen Ehrlichs und Metschnikoffs zu vereinigen, vor allem jene Arbeiten, die sich mit der Beziehung der Phagozyten zu den humoralen Antikörpern beschäftigt haben, vermochten nur, die zentrale Stellung der Cytotoxinforschung zu verstärken. Aus dieser Stellung haben die letzten Jahre sie verdrängt; immer mehr schienen ihre Ergebnisse an Bedeutung für das Hauptproblem der Immunitätsforschung, nämlich für die Lehre von dem Kampfe des Organismus mit den Infektionserregern, zu verlieren, je mehr man einsehen lernte, dass dieser Kampf nicht allein mit humoralen Waffen im alten Sinne und mit der Waffe der Phagozytose ausgefochten wird. Einerseits lernte man nämlich erkennen, dass dem Tierkörper sehr viel mehr natürliche Schutzmittel von vornherein zur Verfügung stehen, als man ursprünglich geglaubt hatte, und dass die Mannigfaltigkeit der Abwehrmassregeln der Mannigfaltigkeit der verschiedenen Arten der Schädigung durch die eingedrungenen Mikroorganismen und ihre Gifte nicht so sehr nachstehen dürfte; wir erinnern nur an die Untersuchungen von Gruber und Futaki (159, 160, 161) über die milzbrandfeindlichen Stoffe und die Leukine R. Schneiders

(345). Nirgends tritt uns die Warnung vor jenem Fehler, der in der kurzen Geschichte der Immunitätsforschung immer wieder nach neuen Entdeckungen begangen wurde, dem Fehler der Verallgemeinerung klarer vor Augen, als in solchen Arbeiten, in denen das Studium einer Infektion zum Gegenstand gründlichster Untersuchung gemacht wurde, wie in jenen Arbeiten von Gruber und Futaki über die Resistenz gegen Milzbrand und denjenigen von Grassberger und Schattenfroh (158) über das Rauschbrandgift. Die Verallgemeinerung von Befunden ist gerade deshalb in der Lehre von den Infektionskrankheiten und der Immunität so verhängnisvoll, weil bei der Infektion zwei gegenseitig reagierende und der Anpassung fähige Organismen zusammenprallen und die reagierenden Körper sich während der Erwerbung oder der Erstrebung des immunen Zustandes auf beiden Seiten fortwährend ändern. Dies hat man wohl bisher immer noch viel zu wenig beachtet. Man hat die Impfstoffe, auch wenn sie aus lebenden Krankheitserregern bestanden, als fertige, unveränderliche Grösse betrachtet, hat künstlich kultivierte Bakterien den „tierischen Bakterien" (Bail) gleichgesetzt, hat Infektionsmodi zur Grundlage von Versuchen genommen, die entweder überhaupt nicht oder nicht bei der natürlichen Infektion mit dem betreffenden Bazillus vorkommen. Und wie wenig Infektionskrankheiten, auch der Tiere, vermögen wir durch willkürliche Infektion „natürlich" nachzuahmen! In diesen Dingen hat die bequeme Methodik der Cytotoxin- und speziell der Hämolysinforschung eine Zeitlang jedenfalls einen sehr schädlichen Einfluss auf unsere Denk- und Arbeitsweise ausgeübt, was die Fragen der Immunität gegen Infektionserreger betraf. Die klaren Reaktionen in vitro haben da manches verschuldet!

Andererseits hat man — von den primären Schutzmitteln des Organismus abgesehen — allmählich erkannt, dass die sekundären, über die er verfügt, nicht in den bakteriziden Antikörpern spezifischer Natur allein bestehen. Ja diese letzteren haben an Bedeutung bekanntlich um so mehr eingebüsst, je zahlreichere Fälle bekannt wurden, in denen trotz des Reichtums des Blutes an spezifischen bakteriziden Säften die Bazillen sich im Blute vermehrten oder an Ort und Stelle der Infektion lebend erhielten (Citron, Weil, Sobernheim). Im ersteren Falle nimmt man im allgemeinen jetzt eine völlige Anpassung der Erreger an das Blut an, im letzteren Falle ist man vielfach mit Wassermann und Citron und mit Sauerbeck geneigt, eine lokale oder histogene Immunität anzunehmen. Man muss sich aber bewusst bleiben, dass die strukturelle Anpassung von Geweben an Gifte vorläufig eine unbewiesene Annahme und nur ein Versuch zu einer Erklärung jenes Phänomens ist, dass es Immunitäten nicht humoraler Natur sicher gibt.

Es scheint fast, als ob man auch hier wieder Gefahr liefe, allzu anthropozentrisch, d. h. nur an die Möglichkeit der Anpassung von Seiten der Gewebe zu denken, statt den Bedingungen jenes zeitlich vielleicht beschränkten Kompromisses zwischen Parasit und Organismus nachzugehen, welchen der Mikrobismus ohne Infektions**krankheit** darstellt. Es können deshalb alle jene Erklärungsversuche für das Wesen der Infektion nicht genügen, welche aus den Veränderungen und Eigenschaften nur des einen oder des anderen Lebewesens, das bei der Infektion beteiligt ist, abgeleitet sind, und welche der Mannigfaltigkeit der individuellen Reaktion auf beiden Seiten nicht Rechnung tragen.

Solche Einwände sind auch z. B. gegenüber der Theorie Holzingers (173) zu erheben, welche besagt, dass die Immunität des lebenden Gewebes darauf beruht, dass die in ihm ständig sich abspielenden osmotischen Vorgänge die Entwickelung etwaiger eingedrungener Mikroorganismen verhindern; bis zu einem gewissen Grade trifft dies auch für die Hypothese vom „Raubapparate" von Grassberger und Schattenfroh (158) zu; sie besteht in der Vorstellung, dass der Erreger den Organismus lebenswichtiger Stoffe beraubt. Sie hat den grossen Vorzug, die vitalen Eigenschaften der Infektionserreger klar zu betonen und den Begriff der Virulenz, somit auch das Verhältnis zwischen toxischen und infektiösen Qualitäten der Krankheitserreger schärfer zu präzisieren.

Wir sind aber wohl überhaupt noch nicht so weit, das Wesen der Infektionskrankheiten zu fassen und werden auch zu einer Systematik derselben nicht eher kommen, bevor nicht jede von ihnen als Einzelfall so gut studiert ist, als etwa die Tiere und Pflanzen der Zoologie und der Botanik.

Es sind deshalb, wie gesagt, zurzeit auch besonders diejenigen Arbeiten von besonderem Nutzen, die solche Einzelfälle gründlich behandeln, unter besonderer Rücksichtnahme auf den natürlichen Infektionsmodus. Bevor dies für viele Krankheiten geschehen, wird es auch nicht möglich sein, etwas Entscheidendes über die Stellung der humoralen Antistoffe unter den Schutzmassregeln des Organismus und über das Verhältnis der sogen. histogenen zur humoralen Immunität zu sagen. Immerhin sind schon Anzeichen dafür vorhanden, dass die Cytotoxine des Blutserums wieder etwas mehr in der allgemeinen Achtung steigen werden.

Dafür sprechen u.a. die Ergebnisse, welche das Stadium der lytischen Körper bei Protozoenerkrankungen gezeitigt hat. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass doch sehr wirksame Beziehungen zwischen dem Gehalte des Blutes an lytischen Substanzen und an Blutparasiten vorhanden sind; so hat Massaglia (240) Schwankungen in der Zahl der Trypano-

somen wahrgenommen, die durch das Auftreten von Antikörpern im Blute bedingt waren. Bemerkenswert ist ferner, dass das Serum der infizierten Tiere auf der Höhe der Krise arm an Antikörpern war. Auch Rodet und Vallet (314) teilen mit, dass das Blut der mit Trypanosomen behafteten Tiere vor der ersten Krise trypanolytische Fähigkeiten habe. Wenn allerdings hierdurch keine Sterilisation des strömenden Blutes bewirkt wird, so liegt dies an der Anpassungsfähigkeit der Parasiten, welche eine nachweisbare Resistenzerhöhung gegen die lytischen Blutserumstoffe erwerben. Dies geht aus denselben Arbeiten hervor. Auch Manteufel (238) schreibt dem Serum Rekurrenskranker parasitizide Eigenschaft zu, Neufeld und Prowazek (277) beobachteten sehr wirksame Abtötung von Hühnerspirochäten in vitro durch Serum von Hühnern, die die Spirillose überstanden hatten. Diese Beispiele mögen genügen, um darauf hinzuweisen, wie die leichter zu überblickenden Blutinfektionen mit Protozoen zeigen, von welch erheblicher Bedeutung die lytischen Antikörper für den Verlauf der Erkrankungen sein dürften. Die Rolle der daneben oft beobachteten Agglutinine ist hingegen noch vollkommen unklar. Jedenfalls wäre es aber verfrüht, ihnen jeden Wert als Schutzvorrichtung abzusprechen.

Mit welcher Vorsicht Zustände zu beurteilen sind, die man heute noch unter dem Sammelbegriff „Immunität" ohne weiteres rubrizieren müsste, zeigen auch die praktisch wie theoretisch wertvollen Untersuchungen von Pfeiffer und Friedberger (302) über die sogen. negative Phase an. Darunter versteht man den Abfall der im Blutserum nachweisbaren Antikörper nach Einführung des den Antikörpern entsprechenden Antigens. Ist, wie Wright nach eigenen Beobachtungen schliessen wollte, dieser Absturz der humoralen Antistoffe mit einer erhöhten Empfänglichkeit verbunden, so dürften frisch geimpfte Individuen einer Infektionsgefahr nicht ausgesetzt werden, man dürfte also in Zeiten und an Orten, wo Infektionsmöglichkeit bestünde, z. B. keine Präventivimpfungen unternehmen. Die Experimente von Pfeiffer und Friedberger haben jedoch ergeben, dass gegenüber ein und denselben für unbehandelte Tiere eben letalen Dosen immunisierte Tiere selbst in negativer Phase sich resistenter erwiesen als Tiere mit unveränderter Reaktionsfähigkeit. Da diese Resistenzerhöhung nicht auf der Anwesenheit freier Antikörper im Serum beruhen kann, so muss sie andere Grundlagen haben und wird — vorläufig — von den Autoren als eine nicht spezifische Resistenzerhöhung aufgefasst.

Diese Beobachtung vom Eintreten nicht spezifischer Widerstandsfähigkeiten nach Impfungen steht bekanntlich nicht vereinzelt da. Das Vorkommen der letzteren ist aber insoferne bedeutungsvoll, als wir daran denken müssen, dass eine solche Art von Widerstandssteigerung in

vielen Fällen vorliegen kann, in denen ein Zurückführen eines als Immunität sich darstellenden Zustandes auf in vitro nachweisbare Antikörper nicht möglich ist. Und dies ist nun auch der Punkt, an dem die Kritik über die an sich fruchtbare Hypothese einer histogenen Immunität einzusetzen hat.

Handelt es sich dabei noch um eine Immunität gegen lebende Infektionserreger, so wird auch diese Frage der zellulären Anpassung wieder besonders kompliziert. Der Weg, hier weiter zu kommen, dürfte aber in seinen Anfängen in den bemerkenswerten Arbeiten von Gottstein (153) gezeichnet sein. Diesem Autor ist es gelungen, durch Behandlung von Meerschweinchen mittelst pepsinverdauter Typhusbazillen einen Zustand des Tierkörpers gegenüber diesen zu erreichen, bei dem in der Bauchhöhle noch 3 Wochen nach Injektion einer mehrfachen letalen Dosis lebende, vollvirulente Typhusbazillen gefunden wurden, ohne dass Krankheits-, bezw. Vergiftungserscheinungen sich bemerkbar gemacht hätten. Wir hätten hier demnach eine Immunität ohne Phagozytose und ohne Bakteriolyse. Inwieweit hier der Zustand ausschliesslich als eine vollkommene antitoxische Immunität aufzufassen und ob diese eine rein lokale oder allgemeine ist, für diese Fragen steht die Beantwortung noch aus.

Wir können die Erörterungen über die allgemeine Bedeutung der Antikörper für die Lehre von der Immunität nicht schliessen, ohne nochmals auf ihre Beziehungen zu physiologischen Vorgängen hinzuweisen. Die Vorstellungen über die Analogie zwischen normalen Stoffwechselvorgängen und den Immunitätsreaktionen, wie sie Ehrlich in seiner Seitenkettentheorie vorschwebten und wie sie neuerdings von Pfaundler (297, 298) als Fragestellungen zur Aufhellung der Probleme der Säuglingsernährung von neuem ausgebaut wurden, sind es aber nicht, die wir hier meinen. Vielmehr sind es jene weniger allgemein erscheinenden Ähnlichkeiten zwischen den Antikörpern, die nach Inokulation körperfremden Eiweisses entstehen, und Stoffwechselprodukten des Körpers, wie sie wahrscheinlich durch Verarbeitung körpereigenen Materiales entstehen. Wir sind hier erst in den primitivsten Anfängen von Kenntnissen, aber wie in dem Kapitel VII versucht wurde, zu zeigen, inmitten von Problemen, die zu den fundamentalsten für unsere Auffassung vom Stoffwechsel und dessen krankhaften Abweichungen gehören. Die Hauptfrage bleibt die: sind die uns wohlbekannten, aber in ihrer Zahl und Bedeutung beschränkten Antikörper eine Reaktion des Organismus für sich, eigener Art, ohne Analogie, oder sind sie nur ein Abbild von Körpern, wie sie durch den natürlichen Umsatz in den Geweben fortwährend entstehen? Sind mit anderen Worten die Heterocytotoxine und Isocytotoxine nur Modifikationen von Autocytotoxinen?

Gibt es wirklich diese letzteren, und wenn ja, warum sind sie uns bis jetzt meist entgangen? Ist das Alexin des Blutes ein Hilfsmittel vielleicht weniger für die von aussen kommenden Infekte, als für die Regulierung und Verarbeitung der durch Autoinfekt drohenden Störungen? Kennzeichnet der Alexinschwund solche Autoinokulation, kündigt er die Bildung von Antikomplementen an, die aus Anhäufung von Stoffwechselprodukten von Antigencharakter resultieren? Dies sind die Fragestellungen, auf die hier nochmals hingewiesen sei. Sollten sie hier und da wenigstens mit der Kraft, die Hypothesen haben können, wirken, so ist dieser Aufsatz nicht umsonst geschrieben.

2. Beziehungen der Cytotoxinforschung zur Pathologie.

Es ist bei dem Entwicklungsgange, den die Immunitätsforschung genommen hat, klar, dass sie zu einer vorläufig noch leider so rein morphologischen Wissenschaft wie die Pathologie verhältnismässig geringe Beziehungen hat. Man muss hoffen, dass diese beiden sowohl für die theoretische wie für die praktische Medizin so bedeutenden Fächer in innigere Berührung zueinander kommen werden. Zurzeit beginnen erst die Probleme in einzelnen Richtungen der Immunitätslehre einen mehr morphologischen Charakter zu bekommen und es wird vielleicht nicht lange mehr dauern, so wird man gewisse, beim Studium der Allergie aufstossende Fragen mit Hilfe histologischer Methoden in Angriff nehmen müssen.

Jedenfalls sollte aber ein Gebiet, welches nicht nur für die Infektionskrankheiten, sondern auch für manche Stoffwechselstörungen ein tieferes Verständnis zu bringen verspricht, in den Arbeitsstätten der Pathologen nicht so vernachlässigt werden als bisher. Freilich sind bis heute in einigen Hauptfragen keine morphologischen Resultate erzielt worden. Die Hoffnung, einem allergischen Organismus seinen überempfindlichen oder seinen immunen Zustand ansehen zu können, hat sich nicht erfüllt; zurzeit ist die einzige Möglichkeit, diesen Zustand zu enthüllen, das Experiment mittelst der Reaktion des betreffenden Organismus auf das entsprechende Antigen. Alle jene, mit dem Auge wahrnehmbaren Änderungen struktureller Art, die mit Zuständen grösserer Widerstandsfähigkeit gegenüber spezifischen Giften z. B. bei Bakterien oder umgekehrt bei spezifischer Affinität (z. B. gegenüber Toxinen) gesehen wurden, können nicht als spezifische morphologische Veränderungen gedeutet werden. Und so ist es auch mit der morphologischen Wirkung spezifischer Immunkörper auf den vielzelligen Organismus und seine Teile. Es ist bis jetzt nicht gelungen, charakteristische krankhafte Veränderungen durch Injektion von spezifischen

Cytotoxinen zu erzielen. Die geweblichen Störungen, die z. B. ein Hepatotoxin in der Leber hervorruft, können auch durch irgendwelche andere Gifte erzeugt werden. Die Auflösung des Hämoglobins aus den roten Blutscheiben mittelst spezifischer Hämolysine gleicht durchaus manchen anders bedingten, z. B. durch chemisch wohlbekannte Mittel erzeugten Hämolysen.

Die Fälle, in denen bisher bestimmte krankhafte Veränderungen der Gewebe, also sozusagen pathologisch-anatomische Befunde in Zusammenhang mit Immunitätsreaktionen gebracht wurden, sind noch äusserst spärlich. Die Annahme Wassermanns, dass die Einschmelzung von Geweben bei Tuberkulose durch die Wirkung von Komplement geschehe, welches beim Zusammentreten von Tuberkulin und Antituberkulin gebunden werde, ist von Morgenroth und Rabinowitsch (360) zurückgewiesen worden. Besser gestützt ist die Meinung Weinlands über das Zustandekommen der Gewebseinschmelzung bei der Entstehung der runden Magengeschwüre. Er führt sie auf den Ausfall der von ihm nachgewiesenen Antifermente zurück, welche in der gesunden lebenden Magenschleimhaut die Selbstverdauung verhindern.

Die morphologisch als verändert erkennbare Reaktion der Gewebe bei Neuinfektionen, vielleicht auf Grund von Allergie ist ein Problem, welches die Pathologie sicher noch beschäftigen wird. Behring ist wohl der erste gewesen, der auf solche Möglichkeiten aufmerksam gemacht hat. Ein Versuch, das pathologisch-anatomische Bild einer Infektion unter dem Einfluss gleichzeitiger passiver Immunisierung, wenigstens an einem Organgewebe zu studieren, liegt von Jarotzky (176) vor. Er impfte weisse Mäuse subkutan mit Schweinerotlauf und untersuchte die Milz einerseits bei einfacher Infektion, andererseits bei gleichzeitiger Injektion von Erregern und von spezifischem Antiserum Im letzteren Falle bemerkte er dieselben, nicht weiter zu schildernden Veränderungen wie im ersteren Falle, nur von geringerer Intensität. Die Beeinflussung geweblicher Reaktionen durch den aktiven allergischen Zustand ist histologisch wohl noch nicht untersucht worden.

Von grossem Interesse dürften in diesem Zusammenhange auch die Beobachtungen von „Organimmunität“ sein, wie sie F. Löffler (223) und Fornario (113) mitgeteilt haben. Durch Behandlung der sehr empfänglichen Feldmäuse mit abgetöteten Mäusetyphusbazillen per os gelang es dem ersteren, eine auf die Magendarmschleimhaut beschränkte Immunität zu erzeugen, die ein Eindringen von lebenden Bazillen in den Organismus verhindert. Fornario erreichte ebenfalls eine Immunität durch stomachale und rektale Behandlung von Meerschweinchen mit abgeschwächten Pestbazillen und machte die in pathologischer

Hinsicht bemerkenswerte Beobachtung, dass bei so immunisierten Tieren eine subkutane Impfung eine starke entzündliche Reaktion des Darms zur Folge hatte.

3. Beziehungen der Cytotoxinforschung zur inneren Medizin.

In der Einleitung zu diesem Berichte haben wir schon die Gründe hervorgehoben, aus welchen die innere Medizin von der modernen Entwickelung der Cytotoxinforschung den meisten Nutzen erhoffen kann. Es sind, um den wichtigsten Punkt nochmals hervorzuheben, besonders die chemisch-physikalische und physiologisch-chemische Richtung, in welche die neuesten Entdeckungen die Cytotoxinforschung hineindrängt und welche verspricht, auch vielleicht in das Dunkel des intermediären Stoffwechsels hineinzuleuchten.

An dieser Stelle wollen wir nur kurz auf einige allgemeine und spezielle Fragen klinischer Natur eingehen, die durch die Methodik der Antikörperforschung gefördert worden sind.

Da ist zunächst einmal die Lehre vom Fieber, in die einige neue Gedanken und Befunde hineingetragen wurden. Insbesondere wird neuerdings durch die Beobachtungen von Lüdke (229), Rolly und Meltzer (315), Famulener und Madsen (98) wieder die Ansicht gestützt, dass das Fieber, wenigstens in mancher Hinsicht, eine heilsame Reaktion des Körpers ist. Lüdke hat gezeigt, dass durch Mittel, die die Eigenwärme des Organismus erhöhen, die Antikörperbildung angeregt, beschleunigt und gesteigert, sowie dass diese bei spontanem Nachlassen wieder durch jene Mittel angefacht werden kann. Nicht so konstant günstige Erfolge hatten Rolly und Meltzer mit ähnlichen Versuchen; hier wurde allerdings die Resistenz gegen Krankheiten (Infektion) überhaupt unter dem Einfluss künstlicher Erwärmung geprüft und gefunden, dass Fiebertemperaturen bei Tieren diesen keine vermehrte Widerstandsfähigkeit gegenüber Diphtherie und Tetanustoxin verlieh. Hingegen sprechen auch diese Autoren von einer Begünstigung der Entstehung von Agglutininen und Lysinen durch Erhitzung des Organismus. Famulener und Madsen (98) hatten sich die Aufgabe gesetzt, zu prüfen, inwieweit die Thermolabilität von Antigenen eine Funktion von Zeit und Temperatur ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit z. B. von Normalhämolysin des Ziegenserums auf Kaninchenerythrozyten erwies sich als so auffällig von der Temperatur abhängig, dass die Verfasser selbst sofort auf die Bedeutung aufmerksam machten, die eine solche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit (um das 2,6 fache pro Grad) für die Lehre vom Fieber hat. Als gleichzeitig mit der Erhöhung der antibakteriellen Kräfte des Blutserums durch Anstieg der Körper-

temperatur ist nun nach den Versuchen eine Abschwächung gewisser Gifte anzunehmen (sie beträgt z. B. für das Tetanolysin das 2,4fache pro Grad). So müsste also das Fieber in doppelter Weise nützlich wirken, wenn nicht ein Drittes dazu käme, nämlich die Vermehrung der Schädlichkeit der Toxinwirkung auf die Zellen mit der Steigung der Temperatur. Diese letztere Zunahme ist jedoch eine kleinere, nach Madsen und Walbum macht sie nur das 1,2fache pro Grad aus. Im ganzen würde also nach diesen Berechnungen das Fieber nützlich wirken müssen.

Eine grosse Förderung hat ferner ein anderes Arbeitsfeld der Kliniker erfahren, die enterogenen Anämien. Es ist nicht zu leugnen, dass Tallquist (361) seine bedeutsame Entdeckung auch ohne Kenntnis von Immunitätsreaktionen hätte machen können, aber sowie sie entstand, hängt sie doch innig mit der modernen Hämolysinforschung zusammen. Das Wichtigste hierüber ist ja schon im IV. Kapitel (Abschnitt d) gesagt worden. Hier sei nur noch einmal auf seine wichtigsten Ergebnisse hingewiesen. Die Anämisierung des Bothriocephalus-Wirtes wird durch eine hämolytische Substanz lipoiden Charakters aus dem Wurm hervorgerufen. Wie Tallquist mit Faust feststellte, ist die im Wurmlipoid wirksame Substanz Ölsäure. Es ist klar, dass die genaue chemische Bestimmung des hämolytischen Prinzips in einem der bis dahin ätiologisch dunkeln Fälle von Anämie dazu anregen musste auch bei anderen sogenannten primären und sekundären perniziösen Anämien nach Lipoiden als deren ursächlichen Momenten zu fahnden. Schon in seiner ersten Arbeit hat Tallquist die Ursache der perniziösen Anämie in einer chronischen Entzündung des Verdauungskanals vermutet, die mit Absonderung und nachfolgender Resorption von hämolytisch wirksamen Substanzen verknüpft sei. Er hob auch die Ähnlichkeit der von Kullmann in Karzinomen gefundenen blutlösenden Stoffe mit dem Wurmlipoid hervor und fand, zum Teil zusammen mit Faust. darin hämolytisch wirksame Lipoide. Der ganze Vorgang der Anämisierung spielt sich nach den Vorstellungen der beiden Autoren in folgender Weise ab: In den Darm hinein findet eine Sekretion von Cholesterin statt, aus dem Darm werden dann Cholesterinester aufgesaugt. Wird z. B. Bothriocephaluslipoid gefüttert, so lässt sich im Inhalt des Ductus thoracicus hämolytische Substanz nachweisen. Es ist anzunehmen, dass demnach der Cholesterinester der Ölsäure gespalten, Cholesterin in den Fäzes ausgeschieden wird, während Ölsäure als Seife (ölsaures Natron) ins Blut aufgenommen wird und dort seine blutzerstörenden Eigenschaften entfalten kann. Es liegen nun Angaben vor, wonach tatsächlich bei gewissen Anämien durch übermässige Ausscheidung von Cholesterin in den Fäzes der Organismus an diesem

Stoffe verarmt, der, wie Reicher und Morgenroth gezeigt haben, andererseits imstande ist, künstliche Vergiftungsanämien zu heilen. Es könnte also, wie auch Bloch (35) annimmt, das Wesen gewisser Anämien darin bestehen, dass durch Mangel an Cholesterin im Blute die normaliter im Organismus gebildeten oder aus dem Darm aufgenommenen hämolytischen Körper nicht genügend unschädlich gemacht würden. Dasselbe könnte natürlich geschehen durch übermässige Anreicherung des Blutes mit hämolytischen Substanzen bei normalem Gehalt an Cholesterin oder mit Substanzen, welche wie Lezithin, bestimmte hämolytische Vorgänge zu unterstützen imstande sind.

Von anderen Blutkrankheiten ist durch die Mittel der Cytotoxinforschung, wie wir schon sahen, auch in den letzten Jahren, besonders die paroxysmale Hämoglobinurie bearbeitet und einem tieferen Verständnis nähergerückt worden. Es kann wohl nicht mehr bezweifelt werden, dass der Versuch von Donath und Landsteiner eine vollkommene Nachahmung des durch Kälte verursachten klinischen Anfalles in vitro bedeutet. Die paroxysmale Hämoglobinurie wird immer das klassische Beispiel dafür bleiben, wie die Vorstellungen und die Methodik der Cytotoxinforschung für die Aufklärung von Krankheiten fruchtbar gemacht werden können. In diesen letzten Jahren ist der hämolytische Mechanismus der Erkrankung, wie wir im Kapitel VII gesehen haben, noch weiter geklärt worden, besonders in Hinsicht auf den Einfluss der physikalischen Faktoren und in Hinsicht. auf die Schicksale der wirksamen Komponenten (Verbrauch der Komplemente, Bindungsverhältnisse des Ambozeptors). Eine Hauptfrage jedoch, die nach dem Wesen und dem Ursprung der ambozeptorartigen Komponente ist noch nicht geklärt, mit Recht aber von E. Meyer und Emmerich (243) wieder etwas in den Vordergrund gerückt worden. Schon Donath und Landsteiner hatten in ihrer ersten Mitteilung die Möglichkeit ins Auge gefasst, dass jene Komponente das Resultat einer Selbstimmunisierung sein könnte. Dies ist aus den Gründen, die wir oben auseinander gesetzt haben (Seite 106), äusserst schwierig zu entscheiden und die Existenz des Autohämolysins kann vorläufig nur mit indirekten Beweisen (Resistenzvermehrung der als Antigen wirkenden eigenen Blutkörperchen, vermehrtes Vorhandensein von Heterolysinen) wahrscheinlich gemacht werden. Bemerkenswert ist, wegen der immer noch fraglichen Stellung der Opsonine und Tropine unter den Immunkörpern, der von E. Meyer und Emmerich geführte Nachweis von cytotropen Stoffen während des Anfalles, also Stoffen welche das Auffressen von solchen Erythrozyten veranlassen, die mit Hämoglobinuriker Serum vorbehandelt sind. Mohr (Diskussion zu Meyer-Emmerich) will übrigens in einem Falle von paroxysmaler Hämoglobinurie kein

komplexes Hämolysin, sondern thermostabiles Seifenhämolysin in der Art von Tallquists Wurmlipoid gefunden haben.

Falls der Beweis geliefert werden könnte, dass den Anfällen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie die Wirkung einer Antikörperbildung aus resorbiertem eigenem hämatogenem Materiale, also sozusagen ein immunisatorischer Kurzschluss zugrunde liegt, so wäre dieser Beweis sicher für diejenigen analogen Fälle von höchster Bedeutung, in denen der Körper gezwungen wird, eigenen Bestand einzuschmelzen und zu verarbeiten. Dies würde für traumatische oder ischämische Zerstörungen, aber auch für die Lösung von Parenchymteilen bei chronischen Organerkrankungen, z. B. Nieren- und Leberleiden zutreffen. Hinsichtlich der letzteren liegt bereits eine allerdings der Nachprüfung bedürfende Angabe von Fiessinger (106) vor. Danach sollen (mittelst Komplementfixation) im Serum von Tieren, welche Lebersubstanz injiziert erhielten, hepatolytische Antikörper auffindbar sein und ebensolche Körper seien bei Patienten mit chronischen rezidivierenden Leberleiden, wozu die Cirrhose gehört, vorhanden. Da von seiten Centannis (s. oben Seite 110) damit übereinstimmende Befunde aus der Tierpathologie vorliegen, so könnten hier wohl zukunftsreiche Wege ihren Anfang haben. Centanni selbst hat, wie wir gesehen haben, in scharfsinniger Weise die Beziehungen gewisser Stufen des Abbaues der Gewebe durch Autolyse zu ihrem Antigencharakter erörtert. Dass nur bestimmte Abbauprodukte solchen besitzen, würde erklären, dass jener immunisatorische Kurzschluss nicht immer ohne weiteres eintritt.

Vielleicht wird eine derartige Auffassung uns auch einmal in dem Verständnis der sogenannten Stoffwechselkatastrophen fördern. Auf Zusammenhänge zwischen allergischen Erscheinungen bei Tieren, die mit artfremdem Eiweiss behandelt waren und plötzlich eintretenden Störungen des intermediären Stoffwechsels haben u. a. Friedemann und Isaac (135) hingewiesen.

Auch das Wesen gewisser einfacherer Giftwirkungen ist uns durch die Cytotoxinforschung der letzten Jahre klarer geworden. Abgesehen von den Bedingungen der Giftwirkung, wie sie in der Art und Weise der Einführung des Giftes in den Organismus gegeben sind und die, wie aus den Mitteilungen Wolff-Eisners (394) und Gleys (150) hervorgeht, wertvolle Fingerzeige für die Auffassung der Natur der „Inkubation“ geben, sind es rein chemisch begründete Anschauungen, die für bis dahin unerklärte toxikologische Wirkungen geltend gemacht werden können. Hiefür nur zwei Beispiele: Wie bekannt, hat Kyes die Aktivierung des Kobraschlangengiftes durch Lezithin zu dem hämolytischen sogenannten Kobralezithid erwiesen. Die Bedeutung der Lezithidbildung sieht er (193) nun zum Teil darin, dass der Kobra-

ambozeptor durch die Umwandlung in ein Lezithid fettlöslich wird Ähnlich könnten manche „neurotropen" Gifte, die an sich gar nicht im Nervenmark löslich sind, im Organismus erst durch Komplettierung mit gewissen Lipoiden (Lezithin, Cholesterin) einen lipoiden Charakter annehmen und dadurch erst zum neurotropen Gifte werden. Das zweite Beispiel betrifft die Schlüsse, die sich Bayer (18) aus dem Studium der Gallenhämolyse ergeben haben. Auch hier spielen offenbar lipoide Stoffe als Rezeptoren eine grosse Rolle. Aus der Affinität der Galle z. B. zum Lezithin ergebe sich, wie der Autor meint, ein Hinweis auf die Nervenwirkung bei cholämischen Zuständen.

Neue diagnostische Methoden hat die Cytotoxinforschung der Klinik in den letzten Jahren nicht gebracht. Jedoch sind die Verhältnisse in bezug auf den Verlust arteigenen (und artfremden?) Eiweisses bei Entzündungen ausscheidender Organe nicht als genügend geklärt anzusehen. Hier liegen wohl noch interessante Aufgaben verborgen. Nur was den Darm betrifft, so ist mit Sicherheit von Wilenko (390), sowie von Kraus mit Wilenko (192) gezeigt worden, dass auch bei heftigen Exsudationen in den Darm, wie bei Cholera, kein Serumeiweiss in die Ausscheidungen überzugehen braucht. Die Präzipitinmethode ist deshalb vorläufig in der Diagnostik der Darmleiden nicht zu verwerten.

Sach-Register.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

…era etc.)